Lector univ. dr. **DRAGOŞ CÎRNECI**

INTRODUCERE ÎN NEUROŞTIINŢE

Curs în tehnologia ID-IFR

http://www.edituraromaniademaine.ro/

Editură recunoscută de *Ministerul Educaţiei, Cercetării, Tineretului şi Sportului* prin *Consiliul Naţional al Cercetării Ştiinţifice din Învăţământul Superior (COD 171)*

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Sociologie generală. Teme fundamentale/Curs în tehnologia ID-IFR autor: Dan I. Roşca - Bucureşti, Editura Fundaţiei *România de Mâine,* 2012

ISBN

Redactor: Constantin FLOREA
Tehnoredactor:
Coperta:

Bun de tipar:; Coli tipar:
Format:

Editura Fundaţiei *România de Mâine*
Bulevardul Timişoara nr.58, Bucureşti, Sector 6
Tel./Fax: 021/444.20.91; www.spiruharet.ro
e-mail: editurafrm@yahoo.com

UNIVERSITATEA *SPIRU HARET*
FACULTATEA DE SOCIOLOGIE ŞI PSIHOLOGIE

DRAGOŞ CÎRNECI

INTRODUCERE ÎN NEUROŞTIINŢE

– Curs în tehnologie ID-IFR –

Realizator curs în tehnologie ID – IFR
Lector univ. dr. Dragoş Cîrneci

EDITURA FUNDAŢIEI *ROMÂNIA DE MÂINE*
Bucureşti, 2011

CUPRINS

Unitatea de învăţare 10

RELAŢIA CREIERULUI CU ORGANISMUL

A. *INTRODUCERE*

Cursul ***Introducere în Neuroşttinţe*** cuprinde teme indispensabile oricărui sumar de neuroştiinţe, inclusiv unele care au devenit obiectul unor divizii specializate ale acestora, dar care, prin elementele lor de bază, contribuie la formarea unei imagini cât mai edificatoare despre funcţionarea şi dezvoltarea creierului şi impactul acestora asprra comportamentului normal şi patologic.

Ordinea temelor urmează o succesiune logică. Primele teme tratează scopul întemeierii acestei discipline, organizarea ei în divizii de cercetare, precum şi metodele de investigaţie pe care le foloseşte. Următoarea temă prezintă delicata problemă a importanţei genelor şi a mediului, prezentând într-o manieră modernă iimpactul acestuia din urmă asupra bagajului genetic. Mai departe cursul prezintă mecanismele de învăţare ale creierului, apetitivă, aversivă, instrumentală precum şi re-învăţarea de tipul extincţiei şi reversalului. Nu sunt neglijate nici aspectele sociale, fiind prezentate mecanismele prin care interacţionăm şi ne ataşăm de ceilalţi. Cursul are în componenţă şi noţiuni de conectonomie, fiiind prezentate principalele reţele ne neuroni care gestionează comportamentul, precum şi ipoteza conform căreia ceea ce numim Sine rezidă în conexiunile din creier, mai ales în cadrul anumitor noduri de reţea (sau hub-uri). În final, nu sunt neglijate nici aspectele psihosomatice, fiind menţionate legăturile dintre creier şi sistemele cardiovascular, digestiv şi imunitar.

Cursul acordă importanţă şi unor dimensiuni patologice, fiiind prezentate efectele drogurilor asupra creierului, efectele stresului, precum şi baze biologice şi genetice ale unor tulburări afective precum anxietatea şi depresia.

În urma acestui curs, studenţii se vor familiariza, pe de o parte, cu importanţa mecanismelor creierului în explicarea comportamentului uman şi a performanţelor, iar pe de altă parte, cu impactul mediului asupra acestor mecanisme, personalitatea umană fiind rezultatul celor două în egală măsură.

Obiectivele cursului

Să identifice şi explice conceptele specifice neuroștiințelor; Să integreze conceptele specifice neuroştiințelor cu alte concepte şi teorii psihologice; Să înţeleagă şi metodele şi tehnicile de investigare și cercetare în domeniul neuroștiințelor; Să explice şi să interpreteze conceptele specifice neuroştiințelor**;** Să explice modul în care neuroștiințele integrează concepte, teorii, metode etc. din alte ramuri ale psihologiei şi din domenii conexe; Să adopte o atitudine proactivă şi pozitivă în învăţarea teoriilor neuroştiinţelo; Să internalizeze aspectele deontologice necesare aplicării noilor metode, tehnici şi instrumente specifice noilor abordări în psihologie; Să cultive dorinţa de autorealizare în plan profesional şi personal prin implicare în parteneriate de cercetare, prin publicarea de articole şi participarea la evenimente ştiinţifice, educaţionale şi culturale în domeniul psihologiei şi în cele conexe.

Competenţe şi abilităţi conferite

După parcurgerea acestui curs, studentul va avea următoarele competenţe şi abilitaţi:
COMPETENŢE:

1. **Cunoaştere şi înţelegere:**
   - Să identifice şi explice conceptele specifice neuroştiinţelor
   - Să integreze conceptele specifice neuroştiinţelor cu alte concepte şi teorii psihologice.
   - Să înţeleagă şi metodele şi tehnicile de investigare şi cercetare în domeniul neuroştiinţelor.
2. **Explicare şi interpretare:**
   - Să explice şi să interpreteze conceptele specifice neuroştiinţelor
   - Să explice modul în care neuroştiinţele integrează concepte, teorii, metode etc. din alte ramuri ale psihologiei şi din domenii conexe.
3. **Instrumental-aplicative:**
   - Să dobândească şi dezvolte abilităţi cognitive necesare specialistului în domeniile psihologiei
   - Să proiecteze design-uri experimentale adecvate obiectivelor concrete ale cercetării
4. **Atitudinale:**
   - Să adopte o atitudine proactivă şi pozitivă în învăţarea teoriilor neuroştiinţelor
   - Să internalizeze aspectele deontologice necesare aplicării noilor metode, tehnici şi instrumente specifice noilor abordări în psihologie
   - Să cultive dorinţa de autorealizare în plan profesional şi personal prin implicare în parteneriate de cercetare, prin publicarea de articole şi participarea la evenimente ştiinţifice, educaţionale şi culturale în domeniul psihologiei şi în cele conexe

ABILITĂŢI:

- studenţii îşi vor forma abilităţi de abordare ştiinţifică, neurostiinţifică, a realităţii umane, pe care le vor întregi pe măsura parcurgerii celorlalte discipline psihologice şi neuropsihologice din planul de învăţământ;
- studenţii se vor obişnui să se raporteze la performanţe mentale şi la comportamente cu instrumente teoretice şi metodologice, specifice viitorilor cercetători;
- studenţii vor căpăta deprinderea de a se autoevalua şi de a-i evalua pe ceilalţi;
- studenţii îşi vor exersa capacitatea de a sesiza conexiunile dintre diferitele formaţiuni ale creierului;
- viitorii psihologi îşi vor forma abilitatea de a se adapta conceptual şi aplicativ la conţinuturile promovate de discipline înrudite precum neuropsihologia, psihiatria şi neurologia
- studenţii îşi vor putea forma, prin dialog cu diferitele paradigme, propriile lor idei despre importanţa diferiţilor factori ai funcţionării creirului, ca şi despre perspectivele de evoluţie a acestuia.

Resurse şi mijloace de lucru

Pe lângă cursul în format F.R., studenţii dispun pentru studiul individual şi de material publicat pe Internet sub formă de sinteze şi teste de autoevaluare. În timpul convocărilor, în prezentarea cursului vor fi folosite echipamente audio-vizuale, metode interactive şi participative de antrenare a studenţilor pentru conceptualizarea şi vizualizarea practică a noţiunilor predate. Vor fi desfăşurate şi activităţi tutoriale prin dialog la distanţă, pe Internet, dezbateri în forum, răspunsuri *online* la întrebările studenţilor în timpul e-consultatiilor, conform programului fiecărui tutore.

Structura cursului

Cursul este compus din 10 unităţi de învăţare:

Unitatea de învăţare 1.	**CE SUNT NEUROŞTIINŢELE** (2 ore)
Unitatea de învăţare 2.	**METODE DE EXPLORARE A SISTEMULUI NERVOS** (2 ore)
Unitatea de învăţare 3.	**DEZVOLTAREA CREIERULUI – INTRE PROGRAMARE GENETICĂ ŞI DEPENDENŢĂ DE MEDIU** (4 ore)
Unitatea de învăţare 4.	**CREIERUL CA ŞI SISTEM DE INVĂŢARE** (4 ore)
Unitatea de învăţare 5.	**ORGANIZAREA SENZORIO-MOTORIE A CIRCUITELOR CREIERULUI** (4 ore)
Unitatea de învăţare 6.	**CREIERUL SOCIAL** (3 ore)

Unitatea de învăţare 7. **NEUROBIOLOGIA ATAŞAMENTULUI** (2 ore)

Unitatea de învăţare 8. **CELE 3 REŢELE MAJORE ALE CREIERULUI** (2 ore)

Unitatea de învăţare 9. **UNDE ESTE SINELE IN CREIER** (3 ore)

Unitatea de învăţare 10. **RELAŢIA CREIERULUI CU ORGANISMUL** (2 ore)

Teme de control (TC)

Desfăşurarea seminariilor va fi structurată astfel: în prima parte a seminarului vor fi prezentări şi dezbateri pe unitatea de învăţare programată, iar în a doua parte, studii de caz conform bibliografiei, aplicaţii practice, simulări de teste. Se vor seminariza temele 1-3; 7- 8; 11 şi 13. Se va realiza o verificare în săptămâna a cincea la temele 1- 3; 7-8.

1) Bibliografie:

a) minima obligatorie:

1. Blumberg, M.S., Freeman, J.H., Robinson, S.R. (editori)(2010) *Oxford Handbook of Developmental Behavioural Neuroscience,* Oxford University Press
2. Canli, T. (editor)(2006) *Biology of Personality and Individual Differences,* The Guilford Press, New York
3. Cîrneci, D. (2010) *Creierul imunitar*. Psihiatru.ro, Anul VI, Nr. 22, 3/2010, pp 52-56
4. Cîrneci, D. (2010) *Evoluţia creierului prin encefalizare, sau de ce schimbarea e dureroasă*. Psihiatru.ro, Anul VI, Nr. 23, 4/2010, pp 18-23
5. Cîrneci, D. (2011) *Three anti-correlated neuronal networks managing brain activity; A review*. Romanian Journal of Neurology, Vol. X, Nr. 1, pp 19-26
6. Coles, M.G.H., Gratton, G. şi Fabiani, M. (1990) – Event-related brain potentials. În J.T. Cacioppo şi L.G. Tassinary (editori) *Principles of psychophysiology. Physical, social, and inferentials elements.* Cambridge Univ. Press
7. Damasio, A. (1999) *The feeling of what happpens; Body and Emotions in the Making of Consciousness,* Harcourt Brace, New York
8. Gazzaniga, M.S. (2008) *Human; The Science Behind What Makes Us Unique*, Harper Collins
9. Kandel, E.R. (2006) *In Search for Memory; The Emergence of a New Science of Mind,* W.W. Norton & Company
10. Nelson, C.A., Luciana, M. (editori)(2001) *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience,* MIT Press, Cambridge, MA
11. Raichle, M.E. (2001) – Functional neuroimaging: A historical and physiological perspective. În R. Cabeza şi A. Kingstone (editori) *Handbook of functional neuroimaging of cognition.* MIT Press, Cambridge
12. Reuter-Lorenz, P.A., Baynes, K., Mangun, G.R., Phelps, E.A. (editori)(2010) *The Cognitive Neuroscience of Mind; A Tribute to Michael Gazzaniga,* MIT Press, Cambridge, MA
13. Siegel, A., Siegel, H. (2002) *Neuroscience; Pre-Test Self-Assessment and Review (4th edition),* The McGraw-Hill Companies
14. Vanderwolf, C.H. (2007) *The Evolving Brain; The Mind and the Neural Control*

of Behavior. Springer, New York

b) opţională:

1. Carlson, N.R. (2005) *Foundation of Physiological Psychology* (sixth edition), Pearson, Boston.
2. Gazzaniga, M.S. (1985) *The Social Brain*, Basic Books Publishers, New York.
3. Miclea, Mircea. (1999), *Psihologie cognitivă. Modele teoretico-experimentale*, Polirom, Iaşi.
4. Restak, Richard. (2007), *Creierul lui Mozart şi pilotul avionului de vânătoare. Cum să ne îmbunătăţim capacitatea intelectuală,* Editura Humanitas, Bucureşti.
5. Reuters-Lorenz, P.A., Baynes, K., Mangun, G.R., Phelps, E.A. (eds.) (2010) *The Cognitive Neuroscience of Mind*, MITpress, Cambridge.
6. Siegel, A., Sapru, H.N. (2011) *Essential Neuroscience*. Walter Kluwer, Philadephia.
7. Zlate, Mielu. (1999), *Psihologia mecanismelor cognitive*, Polirom, Iaşi

Metoda de evaluare:

Examenul final se susţine sub formă electronică, pe bază de grile, ţinându-se cont de activitatea şi evaluarea pe parcurs la seminar/proiect a studentului.

Unitatea de învăţare 1

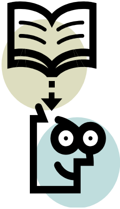
CE SUNT NEUROŞTIINŢELE

Cuprins



1.1. Introducere

Neuroştiintele reprezintă grupul de ştiinţe responsabile cu studiul creierului, şi a bazelor biologice ale performanţelor umane şi a comportamentului. Deşi încă din cele mai vechi timpuri se cunosc cazuri de încercări de reparare a creierului uman (conform datelor arheologice din Egipt şi America latină), primele demersuri ştiinţifice ale studierii creierului s-au desfăşurat în secolul XIX. Atunci s-a descoperit neuronul, s-a descoperit zonele creierului implicate în limbaj şi s-a realizat prima hartă a ariilor cerebrale – ariile lui Brodmann. De-a lungul secolului XX s-au realizat unele progrese, în special datorită studiile electrofiziologice şi pe oameni cu leziuni ale creierului, dar addevăratul Boom al neuroştiinţelor a avut loc în anii `90, iniţial în Statele Unite. La ora actuală neuroştiinţele reprezintă zona cea mai activă a cercetărilor privind funcţiile creierului şi cauzele comportamentului uman şi animal. În acest capitol vom vedea de ce au căpătat această importanţă.

 1.2. **Obiectivele şi competenţele unităţii de învăţare**

***Obiectivele unităţii de învăţare*:**

- prezentarea datelor care invalidează modelul facultaţionist
- prezentarea scopului neuroştiinţelor
- prezentarea diviziilor neuroştiinţelor

***Competenţele unităţii de învăţare*:**

- realizarea de către studenţi a motivelor pentru care modelul facultaţionist de inspiraţie aristoteliană nu se poate aplica pentru a explica funcţiile creierului
- înţelegerea de către studenţi a scopului neuroştiintelor
- familiarizarea studenţilor cu modul de organizare a neuroştiintelor pe divizii de activitate

 **Timpul alocat unităţii:** 2 ore

 1.3. **Conţinutul unităţii de învăţare**

1.3.1. Modelul facultaţionist al minţii

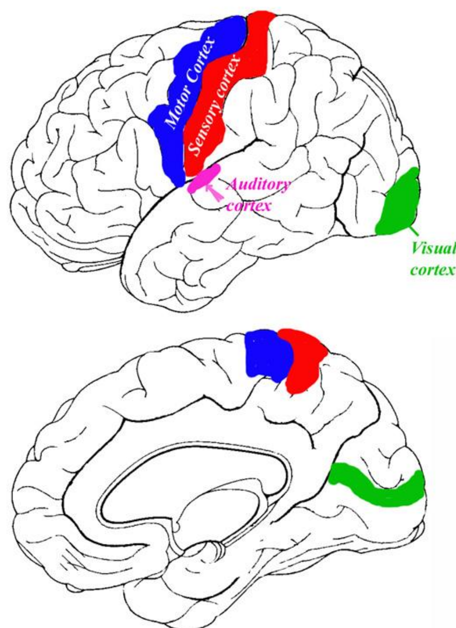
În mod convenţional noi explicăm comportamentul uman în termeni de „activitate mentală”. Spunem că acţionăm într-un anume mod datorită dorinţelor, nevoilor, opiniilor, convingerilor, motivelor, etc. Această abordare în termenii simţului comun a minţii şi comportamentului a fost foarte larg răspândită şi în cercetările din neuroştiinţe. În ultimii 50 de ani

ai secolului XX s-a făcut un efort imens în vederea studierii bazelor neuronale ale cogniţiei, ale memoriei, atenţiei, motivaţiei şi emoţiei. S-ar părea că toată lumea este de acord că suntem în posesia unei taxonomii valide a proceselor mentale, a unui fond de cunoştinţe bine stabilite privind organizarea activităţii neuronale superioare. Dar care este natura acestei taxonomii, cum a fost ea stabilită şi cât de siguri suntem de validitatea ei? Curentul tradiţional de opinie în neuroştiinţe este acela că creierul este modular: amigdala este pentru emoţii, hipocampul pentru memorie, cortexul vizual este pentru percepţie. Creierul este văzut ca un fel de „briceag elveţian" fiecare arie anatomică constituind un tool specializat pentru o anume funcţie. Iar aceste funcţii sunt specificate de către psihologie ca fiind „procesele psihice" sau „facultăţile mentale". Manualele sunt împărţite în capitole conform acestor taxonomii – un capitol despre emoţii, unul despre percepţie, unul despre memorie. La fel, rezultatele studiilor imagistice sunt interpretate ca fiind activări în „centrii emoţiilor, memoriei sau percepţiei". Dar dacă această paradigmă este greşită? Diverşi autori bazându-se pe datele achiziţionate de neuroştiinţe in toţi aceşti ani sugerează că paradigma trebuie schimbată, viziunea modulară a proceselor psihice nefiind una corectă. În schimb, ei spun că ar trebui să înţelegem funcţiile reale ale diferitelor zone din creier, a reprezentărilor pe care ele le conţin şi ale procesărilor pe care ele le efectuează. Folosirea acestor concepte din „psihologia populară", cum sunt ele denumite de către aceştia, ar împiedica înţelegerea funcţiilor creierului aşa cum apar ele din activitatea fiziologică.

Hai să trecem in revistă aceste date, pornind de la cele « mai simple » procese mentale, cum ar fi senzaţiile şi percepţia. Ce face de fapt aşa numitul « cortex senzorial » ? Răspunsul convenţional este că el construieşte o reprezentare internă a lumii exterioare. Totuşi, avem aici o problemă de logică : dacă retina formează o imagine a lumii exterioare iar cortexul vizual construieşte o alta bazată pe informaţia provenită de la retină, cine « vede » imaginea construită de acesta din urmă. Este evident că teoria tradiţională se bazează pe asumpţia implicită a existenţei minţii sau sufletului, distincte de creier, care pot «vedea » reprezentările lumii exterioare formate în cortexul vizual. Aceasta e « teoria prizonierului din noi » al cărui singur contact cu lumea exterioară este asigurat de simţurile care îi proiectează imaginea pe un ecran.

1.3.2. Validitatea modelului facultaţionist contestată de datele din neuroştiinţe

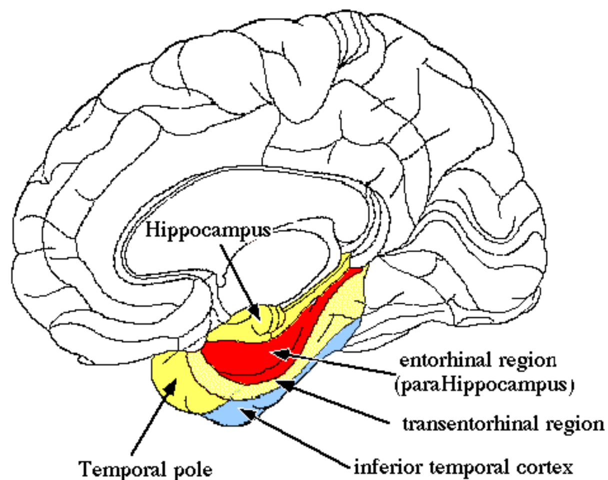
Care ar fi alternativa acestei teorii ? În termeni generali, oare cum lucrează creierul pentru a procesa informaţia senzorială? Unul dintre cele mai şocante rezultate obţinute de către investigaţiile electrofiziologice şi imagistice din anii '90 este aceea că activitatea din zonele « senzoriale » este modulată de către procesele « atenţionale » înainte chiar de apariţia stimulului. Activitatea din cortexul extrastriat, şi chiar din cortexul vizual primar, creşte atunci când subiectul ştie că urmează să apară un stimul vizual. Acest lucru se întâmplă înainte să apară stimulul, atunci când câmpul vizual este încă gol. Rezultate similare au fost înregistrate în girusul fusiform atunci când subiectul se pregătea să proceseze o faţă umană. Acest efect pregătitor a fost identificat şi pentru modalităţile auditive şi tactile. Deci zonele senzoriale sunt activate de stările de anticipare şi este posibil ca anticiparea unui eveniment să fie echivalentă neuronal cu imaginarea lui, dat fiind că şi în procesul de imaginare ne folosim tot de cortexul extrastriat, sau vizual de asociaţie. Imaginarea unui stimul este acompaniată de o creştere a activităţii în cortexul vizual primar şi de asociaţie. La fel, simularea mentală a unei activităţi se bazează pe activitatea în cortexul premotor şi motor suplimentar, deci imaginarea unei mişcări se bazează pe aceleaşi circuite ca şi pregătirea unei mişcări reale, cu excepţia activării cortexului motor primar (vezi figura). Apoi, alte studii au arătat că activitatea în cortexul vizual primar prezice cu un grad mare de acurateţe timing-ul scontat al apariţiei unei recompense vizuale, indicând că această zonă procesează aşteptarea recompensei. Aceşti neuroni « vizuali » sunt plastici şi pot învăţa asocieri între stimuli şi recompensele pe care ei le anunţă, inclusiv timpul dintre cele două evenimente. Apoi, atunci când un stimul a fost asociat în trecut cu o recompensă activarea în cortexul vizual primar V1 (zonă implicată în procesarea marginilor, vezi fiigura) este mai mare în cazul stimulilor asociaţi cu o mai mare recompensă, chiar dacă conştient subiectul nu îşi mai aminteşte care dintre stimulii prezentaţi au fost anterior asociaţi cu recompensa mai mare.



Deci, conform manualelor de psihologie, această zonă a « cortexului vizual » ar fi responsabilă cu percepţia, invăţarea, emoţiile sau anticiparea/motivaţia ? În plus, studii mai recente au descoperit că zonele implicate in evaluarea nivelului de luminozitate al unor imagini sunt implicate şi in judecăţi estetice dar şi in planificare motorie !!

De altfel, acelaşi lucru se poate spune şi despre «centrii memoriei » din creier. Studiile imagistice au arătat că memoriile sunt distribuite pe suprafeţe largi din creier iar informaţia este în bună măsură stocată în « cortexurile senzoriale ». Încă de la inceputurile lor, psihologia şi ştiinţele cognitive în general, au investigat memoria, împărţind-o în diverse subcomponente: senzorială, de scurtă durată şi de lungă durată, procedurală şi declarativă, implicită şi explicită, episodică şi semantică. Toate aceste abordări sunt bazate pe aceeaşi definiţie a memoriei, şi anume: capacitatea de a encoda, stoca şi reactualiza informaţia. Un aspect fundamental al acestei definiţii este acela că informaţia este iniţial stocată şi apoi scoasă la lumină, ca un fel de „frigider" în care dacă se respectă condiţiile de păstrare alimentele sunt scoase nealterate. Totuşi, datele experimentale din neuroştiinţe au relevat că „reamintirea" nu este o funcţie independentă, distinctă de percepţie, imaginaţie sau gândire, ci este în relaţie intimă cu acestea. Creierul este împărţit în regiuni care prezintă o ierarhie reprezentaţională auto-construită, în care sunt elaborate reprezentări tot mai complexe pe măsură ce ne

deplasăm dinspre partea posterioară spre cea anterioară. În mod tradiţional zona temporală mediană – cu hipocampul si formaţiunile sale adiacente – este văzută ca centru al memoriei, iar zona occipitală şi occipito-temporală ca un centru al percepţiei vizuale, aşa cum am văzut mai devreme. Însă date recente arată că zona temporală mediană reprezintă o prelungire ierarhic superioară a ceea ce este numit tradiţional „circuitul vizual ventral”. În această organizare ierarhică, cortexul occipital şi occipito-temporal au rolul de a procesa informaţii mai simple, iar pe măsură ce creşte ambiguitatea informaţiei (adică trebuie să luăm mai multe date în calcul ca să recunoaştem un obiect sau o scenă, sau să vedem prin ce diferă un obiect de altul sau o scenă de alta) procesarea informaţiei este preluată de cortexul perirhinal şi apoi de către hipocamp (vezi figura).



Teoria „perceptiv—mnemonică” a zonei mediane temporale spune că nu este constructiv să facem distincţia între „percepţie” şi „memorie” ca funcţii psihologice, ci să le vedem ca manifestări ale unui substrat neuronal comun. Între ce numim „percepţie” şi „reamintire” există o interacţiune dinamică, reamintirea fiind similară cu percepţia în sensul că implică identificarea şi înţelegerea stimulilor prezenţi prin prisma experienţelor trecute. Reamintirea necesită o comutare atenţională în vederea selectării stimulilor din mediu care sunt relaţionaţi cu cei din memorie.

Ca să complicăm lucrurile in acest domeniu al memoriei, ataşamentele sunt legate in mod tradiţional de memoria afectivă. Diverse date experimentale sugerează însă o puternică conexiune neuronală între dragostea romantică şi

stările euforice declanşate de droguri. Studiile neuro-endocrine, celulare şi comportamentale efectuate pe diferite specii de mamifere, începând de la şoareci şi până la primate, au arătat că neuropeptidele opiacee endogene, vasopresina, şi oxitocina sunt implicate în formarea şi menţinerea ataşamentului între indivizi, şi, în acelaşi timp, aceste studii demonstrează o strânsă legătură între procesele de ataşament şi sistemele neuronale ale recompensei., aceleaşi implicate in adicţii. Este interesant că aceleaşi neuropeptide sunt implicate în ataşamentul dintre mamă şi copil dar şi în legăturile de durată dintre cupluri, deşi fiecare neuropeptidă are site-uri de cuplare distincte şi caracteristici specifice pentru fiecare dintre sexe. Importanţa sistemelor opioide endogene în ataşament este reflectată şi de indiferenţa faţă de relaţiile sociale sau sexuale a persoanelor dependente de opiu sau heroină. Având satisfăcută dorinţa de către aceste chimicale, ei nu simt nevoia de a fi cu alţii, le lipsesc emoţiile sociale care se bazează biologic pe ataşament. Activităţile sociale sunt percepute ca fiind o pierdere de vreme, ei concentrându-se pe activităţi individuale. În multe cazuri, consumatorii de heroină se întorc la drog ca răspuns la abuzuri sociale sau sexuale, sau la respingerea de către o persoană semnificativă. E interesant că loialitatea faţă de parteneră a masculului de şobolanului de câmpie *Microtus pennsylvanicus* este însoţită şi de o puternică tendinţă de a dezvolta adicţie faţă de droguri. Studii realizate pe maimuţe au arătat că în cazul în care un individ dominant este izolat de grupul său are loc o scădere a densităţii receptorilor de tip D2 ai dopaminei iar individul devine mai vulnerabil la consumul de cocaină, în schimb la un individ care devine la un moment dat liderul grupului, creşte densitatea receptorilor D2, reflectând rolul acestui receptor în perceperea recompenselor sociale. Maimuţele expuse la stress social în adolescenţă tind în mai mare măsură să-şi administreze cocaină şi au niveluri de cuplare a dopaminei de receptorii D2 mai scăzute în unele zone ale creierului. Deci recompensele sociale şi ataşamentele sociale se realizează (măcar parţial) de către mecanisme implicate in adicţie faţă de droguri. Iar in plus, partea din creier care se activează când oamenii îşi privesc partenerul iubit sau copiii se activează şi când oamenii donează bani la modul altruist pentru a-i ajuta pe alţii. Conform manualului de psihologie, aici avem concepte care sunt incluse la capitole precum ataşamentul, adicţiile, comportamentul prosocial, leadership şi relaţii interpersonale.

1.3.3. De la filosofie spre ştiinţa modernă

Funcţiile legate de comportamente ale sistemului nervos sunt discutate de obicei în termenii categoriilor psihologice convenţionale, ale proceselor sau facultăţilor mentale care se presupune a fi localizate în diferite zone ale creierului. Unele părţi ale emisferelor cerebrale se consideră a furniza baza senzaţiilor sau percepţiilor, în timp ce altele sunt văzute ca fiind baza emoţiilor, atenţiei, memoriei, gândirii abstracte, deciziei sau auto-controlului. Această schemă teoretică se bazează pe o tradiţie filosofică cu originea în Grecia antică. Căutând sursa acestei lungi tradiţii « mentaliste » în gândirea europeană ajungem la Aristotel (384-322 Î.C.) şi profesorul său Platon (428-348 Î.C.). Aristotel a propus ideea că fiinţele diferă de lucruri prin faptul că ele posedă un suflet non-corporal. Acest suflet ar poseda la rândul său mai multe « facultăţi » precum : dorinţa, ideile, memoriile, imaginaţia, convingerile, gândirea, etc. Teoriile lui Aristotel despre suflet, dar şi multe alte idei despre fizică, chimie şi biologie, au fost adoptate de biserica creştină şi transmise lumii europene timp de mai multe secole. Ca rezultat, acestea au ajuns larg cunoscute şi acceptate. Mai departe, se pare că filosofului francez Rene Descartes (care a trăit in perioada 1596-1650) îi revine un rol major în stabilirea unui « punct de vedere mecanicist » în biologie. El a sugerat că atât corpul omenesc, precum şi al animalelor, depind de principii ale mecanicii. Comportamentul animal era însă atribuit reflexelor - reacţii senzorio-motorii simple ale sistemului nervos - în timp ce comportamentul uman, deşi parţial reflex, este în cea mai mare parte dependent de activitatea « sufletului raţional ». Aceste idei au avut două consecinţe importante : 1) studierea funcţiilor corpului, până la nivelul reflexelor, poate fi realizată prin metode fizice şi chimice – ceea ce a dat naştere ulterior Fiziologiei, şi 2) comportamentul uman a fost plasat în afara ştiintelor materialiste, separând Psihologia de restul ştiinţelor biologice şi permiţând ideilor lui Aristotel despre calităţile sufletului să persiste în ştiinţa modernă. Filosofia întotdeauna a pus întrebări privind natura vieţii, soarele, mareele, dar şi privind felul în care iau oamenii decizii. Istoria ştiinţei poate fi văzută insă ca un proces gradual prin care teoriile speculative filosofice au fost înlocuite cu disciplinele experimentale – mai întâi în astronomie, apoi în fizică, chimie, geologie, biologie iar mai recent, în psihologie. Pentru un cititor modern cu ceva pregătire ştiintifică, cele mai multe idei ale lui Aristotel par bizare şi primitive. El spunea că mişcarea fundamentală în natură este cea circulară – deşi Galileo şi Newton au demonstrat că de fapt este cea lineară ; el credea că obiectele

care cad au o viteză constantă (Aristotel neavând cunoştinte despre gravitaţie şi acceleraţia gravitaţională); el a propus că toate obiectele din natură au la bază 4 elemente – focul, apa, pământul şi aerul – deşi orice copil învaţă azi la chimie despre cele 118 elemente din tabelul lui Mendeleev. Prin contrast, ideile lui Aristotel despre psihologie sună destul de modern. Deşi cele privind fizica, chimia sau biologia au fost demult respinse, cele privind facultăţile mentale persistă şi în zilele noastre în filosofie, psihologie, psihiatrie şi în simţul comun.

Însă Aristotel credea că sufletul este asociat cu anumite particularităţi ale inimii, şi chiar şi numai de aici ar fi suprinzător să vedem facultăţile psihice ca reprezentând o descriere a organizării funcţionale a creierului. Este mai probabil ca ideile mentaliste aristoteliene (şi descendentele lor moderne) să aibă la fel de multă legătură cu funcţiile creierului câtă legătură au cu chimia modernă ideile aristoteliene privind elementele chimice foc, apă, pământ şi aer. Patricia Churchland – profesor de filosofie la University of California – observa într-un articol din 2008 din revista Neuron felul în care neuroştiinţele au schimbat modul în care filosofii îşi reprezintă acum mintea. Ea recunoaşte că impactul neuroştiinţelor asupra psihologiei şi filosofiei minţii a fost unul profund. „La fel ca şi lumea în general, şi mintea se pare că este ceva cu totul diferit de ce ne imaginam. Pământul părea plat, Luna părea de mărimea unui hambar, iar bolile păreau pedeapsa divină pentru păcate. La fel ca şi teoriile filosofice sau intuitiv/populare despre fizică şi biologie şi teoriile filosofice despre minte sunt greşite. Aceasta, în bună măsură pentru că creierul nu ne poate spune prin introspecţie şi simpla observaţie a comportamentelor nimic despre felul în care el funcţionează - de exemplu de ce suntem deprimaţi, de ce suntem îndrăgostiţi, sau modul în care nivelul de serotonină ne afectează deciziile”.

Acum ca să concluzionăm:

1) Majoritatea convingerilor tradiţionale privind mintea sunt bazate pe teorii filosofice antice, nu pe dovezi reale;

2) Mecanismele care controlează comportamentul nu sunt accesibile analizei introspective;

3) Pentru că nu există dovezi privind existenţa facultăţilor mentale, convingerile tradiţionale despre ele nu reprezintă o bază validă pentru un program de investigare a organizării funcţionale a creierului.

1.3.4. Dezvoltarea şi organizarea neuroştiinţelor

În 1990 în Statele Unite, perioada până în 2000 a fost declarată prin decretul Congresului American şi a preşedintelui George Bush, „Decada Creierului”. Prin acest decret, se alocau fonduri guvernamentale cu predilecţie investigaţiilor întreprinse cu scopul de a găsi adevăratele cauze ale comportamentului, normal şi patologic. Ca urmare, începând cu anii `90 s-au realizat progrese fantastice în modul în care au început a fi percepute comportamentul uman şi psihologia. Astfel, în 1997 Cosmides şi Tooby defineau psihologia ca fiind: “ acea ramură a biologiei care studiază 1) creierul, 2) cum procesează creierul informaţia, şi 3) cum procesarea informaţiei de către acesta generează comportamentul. Odată ce realizăm că psihologia este o ramură a biologiei, raţionamentele dezvoltate de biologie – teoriile sale, principiile şi observaţiile – pot fi folosite la a înţelege psihologia”. Iar Michael Posner (unul dintre fondatorii neuroştiinţelor moderne), într-un interviu din 1998, întrebat fiind dacă crede că într-o zi psihologia va fi redusă la neuroştiinţe a răspuns: “ s-ar putea ca ceea ce astăzi numim „psihologie cognitivă” să se numească în viitor „neuroştiinţă cognitivă” sau „neurobiologie”. Aceasta este o problemă de politică între discipline: cine va câştiga?”.

În ce priveşte această profeţie, aceasta parţial s-a adeverit – una dintre diviziile neuroştiinţelor este cea numită a neuroştiinţelor cognitive, care studiază bazele proceselor psihice numite tradiţional atenţie, invăţare sau raţionamente. O altă divizie este cea a neuroştiinţelor comportamentale care au ca obiect de studiu comportamentul, inclusiv cel patologic precum agresivitatea, sau adicţiile. A treia divizie este cea a neuroştiintelor afective care studiază emoţiile şi ataşamentul, binenţeles cu tot cu partea de patologie a acestora precum tulburările anxioase sau depresive. O a cincea divizie este a neuroştiinţei sistemelor, care studiază procesele senzoriale, apoi neuroştiinţele celulare şi moleculare au ca obiect de studiu neuronii şi mecanismele moleculare şi genetice din interiorul celulei nervoase. În fine, neuroştiinţele dezvoltării se ocupă de modul in care se dezvoltă creierul şi funcţiile sale, dar şi de patologia dezvoltării care conduce la tulburări de dezvoltare precum autismul sau ADHD-ul.



1.4. ***Îndrumar pentru autoverificare***

Sinteza unităţii de învăţare 1

- Funcţiile legate de comportamente ale sistemului nervos sunt discutate de obicei în termenii categoriilor psihologice convenţionale, ale proceselor sau facultăţilor mentale care se presupune a fi localizate în diferite zone ale creierului
- Creierul este văzut în mod tradiţional ca un fel de „briceag elveţian” fiecare arie anatomică constituind un tool specializat pentru o anume funcţie
- Diverşi autori bazându-se pe datele achiziţionate de neuroştiinţe in toţi aceşti ani sugerează că paradigma trebuie schimbată
- Zona vizuală a creierului se activează şi în afara stimulării vizuale, se ocupă şi de imaginaţie, percepţia recompenselor, învăţă timingul evenimentelor şi anticipează pe baza a ce a învăţat
- Studiile imagistice au arătat că memoriile sunt distribuite pe suprafeţe largi din creier iar informaţia este în bună măsură stocată în « cortexurile senzoriale »
- Reamintirea” nu este o funcţie independentă, distinctă de percepţie, imaginaţie sau gândire, ci este în relaţie intimă cu acestea
- Date experimentale sugerează insă o puternică conexiune neuronală între dragostea romantică şi stările euforice declanşate de droguri şi o strânsă legătură între procesele de ataşament şi sistemele neuronale ale recompensei, aceleaşi implicate in adicţii
- Modelul facultăţilor mentale are la bază filosofia lui Platon şi Aristotel. Este probabil ca ideile mentaliste aristoteliene (şi descendentele lor moderne adică psihologia) să aibă la fel de multă legătură cu funcţiile creierului câtă legătură au cu chimia modernă ideile aristoteliene privind elementele chimice foc, apă, pământ şi aer
- Mecanismele care controlează comportamentul nu sunt accesibile analizei introspective
- Pentru că nu există dovezi privind existenţa facultăţilor mentale, convingerile tradiţionale despre ele nu reprezintă o bază validă pentru un program de investigare a organizării funcţionale a creierului
- În 1990 în Statele Unite, perioada până în 2000 a fost declarată prin decretul Congresului American şi a preşedintelui George Bush, „Decada Creierului”
- Psihologia ar trebui să fie acea ramură a biologiei care studiază 1) creierul, 2) cum procesează creierul informaţia, şi 3) cum procesarea informaţiei de către acesta generează comportamentul
- Diviziile neuroştiinţelor: neuroştiinţele moleculare şi celulare, neuroştiinţele sistemelor, neuroştiinţele cognitive, neuroştiinţele comportamentale, neuroştiinţele afective, , neuroştiinţele sociale, neuroştiinţele dezvoltării

Concepte şi termeni de reţinut

Modelul facultaţionist al minţii, creierul modular, facultăţile sufletului non-corporal, introspecţie, Decada creierului, neuroştiinţele se organizează pe divizii, studii imagistice, activări cerebrale.

Teste de evaluare/autoevaluare

1. **De ce modelul facultaţionist nu este valabil:**
   a. majoritatea convingerilor tradiţionale privind mintea sunt bazate pe teorii filosofice antice, nu pe dovezi reale
   b. modelul facultaţionist este prea vechi
   c. mecanismele care controlează comportamentul nu sunt accesibile analizei introspective
   d. pentru că nu există dovezi privind existenţa facultăţilor mentale, convingerile tradiţionale despre ele nu reprezintă o bază validă pentru un program de investigare a organizării funcţionale a creierului

2. **Ce studiază neuroştiinţele:**
   a. creierul
   b. cum procesează creierul informaţia
   c. modul în care psihicul interacţionează cu materia
   d. cum procesarea informaţiei de către acesta generează comportamentul

3. **Care sunt diviziile neuroştiinţelor:**
   a. neuroştiinţele moleculare şi celulare
   b. neuroştiinţele sistemelor
   c. neuroştiinţele cognitive
   d. neuroştiinţele comportamentale
   e. neuroştiinţele afective
   f. neuroştiinţele sociale
   g. neuroştiinţele dezvoltării

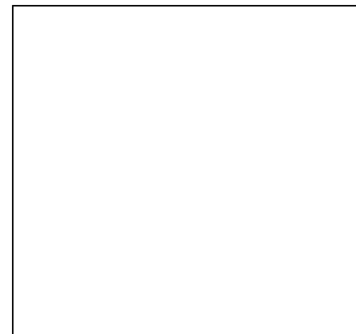
Bibliografie obligatorie:

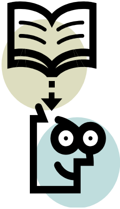
Vanderwolf, C.H. *The Evolving Brain; The Mind and the Neural Control of Behavior*. Springer, New York, 2005

Unitatea de învăţare 2

METODE DE EXPLORARE A SISTEMULUI NERVOS

Cuprins





2.1. **Obiectivele şi competenţele unităţii de învăţare**

***Obiectivele unităţii de învăţare*:**

– prezentarea metodelor electrofiziologice de investigare a activităţii creierului
– prezentarea metodelor imagistice de investigare a activităţii creierului

***Competenţele unităţii de învăţare*:**

– familiarizarea studenţilor cu metodele electrofiziologice de investigare a activităţii motorii şi cognitive a creierului
– familiarizarea studenţilor cu metodele folosite în imagistica funcţională
– înţelegerea de către studenţi a modului prin care imagistica funcţională surprinde activitatea creierului



Timpul alocat unităţii: 2 ore



2.2. **Conţinutul unităţii de învăţare**

2.2.1. Investigarea creierului prin metode electrofiziologice: ERPs

Studierea modului în care creierul funcţionează într-o anumită sarcină înregistrând potenţialele electrice pe care el le emite a început în anii ’60. Tehnica folosită deriva din clasicul

EEG dar permitea înregistrarea potenţialelor electrice relaţionate cu o sarcină sau stimul. De altfel, aşa s-a şi numit: potenţiale evocate relaţionate cu un stimul ("evoked potentials", ulterior denumite "event related potentials"). Procedura folosită pentru a obţine potenţiale evocate relaţionate cu un stimul (ERPs) începe cu aceleaşi amplificatoare şi filtre folosite pentru a a obţine EEG. Electrozii sunt ataşaţi pe scalp în diferite locaţii şi conectaţi la amplificatoare. Locaţiile sunt de obicei alese conform cu Sistemul Internaţional 10-20, astfel încât să fie posibile comparaţii între experimente şi între laboratoare diferite. Out-put-urile amplificatoarelor sunt convertite în valori numerice de un dispozitiv ce măsoară potenţialele electrice, un covertor analog-spre-digital. Potenţialele sunt selectate la o frecvenţă cuprinsă între 100 şi 10 000 Hz şi pot fi salvate în vederea unor analize ulterioare (Coles, Gratton şi Fabiani, 1990). Comparativ cu EEG-ul (care are 50 microvolţi) ERP –ul este mic (doar câţiva microvolţi). Astfel, în general, analiza începe cu o procedură de a creşte discriminarea dintre *semnal* (adică ERP-ul) şi *sunetul de fond* (EEG-ul). Cea mai folosită procedură presupune a face o medie a semnalelor EEG care se observă că sunt cuplate temporal cu apariţia repetată a unui stimul. Numărul semnalelor folosite în această mediere depinde de raportul semnal/sunet de fond. Din moment ce toate aspectele EEG ce nu sunt cuplate temporal cu un stimul anume se presupune că variază aleator de la un eşantion de semnale la altul, procedura de mediare trebuie să conducă la reducerea acestora, lăsând vizibile potenţialele relaţionate cu stimului. Este general acceptat că ERPs reprezintă manifestarea distală a activităţii unor populaţii neuronale. Această activitate poate fi înregistrată la suprafaţa scalpului deoarece ţesutul dintre sursă şi scalp acţionează ca un conductor. Din moment ce activitatea electrică produsă de orice neuron este mică, este posibilă doar înregistrarea activităţii integrate a unui număr mai mare de neuroni. Componentele ERPs pot fi definite în termeni de *vârfur*i şi *intervale de latenţă*. Astfel, operaţia de măsurare implică evaluarea fie a amplitudinii în microvolţi a unui vârf fie latenţa sa în milisecunde. Amplitudinea se referă de obicei la forma ERP (amplitudinea de la un vârf la altul). Latenţa se referă la apariţia în timp a evenimentului. Atunci când componenta analizată nu are un vârf bine definit, se obişnuieşte să se măsoare activitatea integrată a unui spectru de mai multe latenţe.

2.2.1.1. Componentele ERPs

2.2.1.1.1. Potenţialele ce preced stimulul

2.2.1.1.1.1. Potenţialele relaţionate cu mişcarea

Una dintre clasele de potenţiale ce preced stimulul sau evenimentul le include pe cele relaţionate cu pregătirea mişcării. Aceste potenţiale au fost prima dată descrise de Kornhuber şi Deecke în 1965, ce au observat că înaintea unei mişcări voluntare apare un potenţial negativ, ce creşte încet, începând cu 800ms înainte de iniţierea mişcării, aceste *potenţiale de pregătire* (sau *Bereitschaftspotentials*) au fost delimitate de cele ce urmează mişcării, numite *potenţiale re-aferente*. În cazul în care este implicată o mişcare pasivă, apar doar potenţiale postmişcare. Ambele tipuri de potenţiale tind să fie maxime în zonele motorii ale creierului. Mai recent, s-a aplicat măsurarea acestor potenţiale în investigarea procesării informaţiei. În particular, s-a înregistrat unui răspuns motor specific în aşa-numitele paradigme ale *timpului de reacţie a unei alegeri*. S-a demonstrat că viteza şi precizia timpului de reacţie a unui subiect sunt, în parte, relaţionate cu gradul pregătirii anterioare a mişcării, manifestat prin potenţialul relaţionat cu mişcarea.

2.2.1.1.1.2. Variaţia negativă a contingenţelor (CNV)

CNV a fost descrisă prima dată de Walter, Cooper, Aldridge, McCallum şi Winter în 1964 ca fiind o undă negativă lentă ce apare în perioada dinaintea unei sarcini de timp de reacţie. Unda tinde să fie mai accentuată în zona centrală a cortexului (numită vertex) şi în zonele frontale. Cercetătorii ce au investigat CNV au folosit paradigma S1-S2 manipulând gradul de discriminativitate a stimulului, durata dinaintea apariţiei stimulului, probabilitatea de apariţie, prezenţa distractorilor etc. Această componentă a fost descrisă ca fiind relaţionată cu aşteptarea, amorsajul mental şi atenţia. CNV este alcătuită din două componente, o undă timpurie de orientare (unda O) şi o undă târzie de aşteptare (sau expectanţă) (unda E). Cercetări ulterioare au lansat ipoteza că unda E reflectă un potenţial de pregătire şi ar reprezenta de fapt pregătirea motorie. Totuşi, semnificatia sa funcţională continuă să fie controversată.

2.2.1.1.2. Componentele senzoriale

2.2.1.1.2.1. Negativităţile timpurii

Au fost descrise câteva componente negative ce apar în perioada dintre 100 şi 300 ms după prezentarea unui stimul extern.

2.2.1.1.2.1.1. Potenţialele N100

Primele evidenţe că ERPs ar putea fi folosit pentru a investiga procesele atenţionale au venit din studiile începând din anii ’60 în care răspunsul ERP la stimulii pe care subiectul trebuia să fie atent. Aceste studii au sugerat că aceşti stimuli sunt asociaţi cu un ERP negativ ce apare între 100 şi 200 ms. Lucrând în paradigma ascultării dihotomice, Hillyard şi colegii săi au observat o negativitate mai amplă cu un vârf al latenţei la aproximativ 100-150 ms pentru stimulii prezentaţi în urechea la care subiecţii erau atenţi. Această componentă a fost numită “Negativitate de Procesare”. Latenţa apariţiei Negativităţii de Procesare este asociată cu dificultatea discriminării dintre mesajul care trebuia ascultat şi cel ce trebuia ignorat. Autorii au concluzionat că ea ar reflecta alocarea selectivă a resurselor de procesare către urechea la care subiecţii erau atenţi.

2.2.1.1.2.1.2. Potenţialele N200

Deşi amplitudinea lui N100 pare să reflecte selectarea informaţiei dintr-un anume canal perceptive, amplitudinea componentei N200 reflectă detectarea trăsăturilor deviante. Ca şi N100, N200 se referă la o familie de componente ce sunt similare în funcţie şi latenţă. Astfel, pot fi observate N200 diferite pentru modalitatea vizuală (cu un maxim în zona occipitală) şi pentru cea auditivă (cu un maxim în zonele centrale şi frontale). Squires, Squires şi Hillyard au manipulat în 1975 în mod independent frecvenţa stimulilor şi relevanţa sarcinii, şi au găsit că N200 este mai amplu faţă de stimuli rari, comparativ cu cei frecvenţi, indiferent de relevanţa lor în sarcina respectivă. Latenţa lui N200 depinde de dificultatea discriminării dintre ţintă şi distractori, iar amplitudinea este

proporţională cu diferenţa dintre stimulii rari şi cei frecvenţi. De aceea, Naatanen a propus în anii ’80 că N200 ar reflecta operarea automată a unui “detector de nepotriviri”, el numind această componentă “negativitate de nepotrivire” (mismatch negativity). Cum N200 pare să fie relaţionat cu detectarea automată a evenimentelor rare, surprinzătoare, el a fost asociat cu reflexul de orientare a atenţiei. Mai mult, cum N200 este relaţionat cu procesarea automată a trăsăturilor rare, el ar fi o reflectare al stadiului automat al analizei trăsăturilor, stadiu propus de teoriile percepţiei.

2.2.1.1.2.2. Componentele cognitive târzii

2.2.1.1.2.2.1. Componenta P300

Evenimentele neaşteptate care sunt relevante în desfăşurarea unei sarcini declanşează potenţiale P300. El apare aprox. La 250 ms de la apariţia stimulului. Acest lucru l-a condus pe Donchin în 1981 la formularea ipotezei *up-datării contextuale*. Această ipoteză ne-ar permite să generăm predicţii privind consecinţele declanşării unei ample componente P300. ipoteza up-datării contextuale spune că declanşarea lui P300 ar reflecta un proces implicat în up-datarea (aducerea la zi) reprezentărilor în memoria de lucru. Evenimentele rare sau neaşteptate ar conduce la up-datarea schemelor curente din memorie deoarece doar aşa ar putea fi menţinută o reprezentare precisă a mediului. Această up-datare a reprezentărilor unui eveniment în memorie, se presupune a facilita reamintirea sa ulterioară prin furnizarea unor indici valoroşi de reactualizare, astfel încât cu cât este mai amplă up-datarea consecutivă unui eveniment, cu atât este mai ridicată probabilitatea reamintirii ulterioare a acelui eveniment. Amplitudinea lui P300 se presupune că ar fi proporţională cu gradul up-datării reprezentării mnezice a evenimentului. De aceea, cum procesul de up-datare se presupune a fi benefic reamintirii, amplitudinea lui P300 ar trebui să prezică reamintirea ulterioară a evenimentului respectiv.

2.2.1.1.2.2.2. Componenta N400

Componenta N400 a fost prima dată descrisă de Kutas şi Hillyard în 1980, care înregistrau ERPs într-o sarcină de

citire a unor propoziţii. În această sarcină, erau prezentate în mod serial propoziţii, iar subiectul era rugat să le citească pentru a răspunde ulterior la unele întrebări privind conţinutul propoziţiei. 25% dintre propoziţii se terminau cu un cuvânt corect sintactic, dar incongruent semantic. De exemplu: "Pizza era prea fierbinte pentru a fi ……" iar ultimul cuvânt era fie "mâncată", fie "băută" fie "plânsă". Cuvintele incongruente declanşau cele mai mari N400, la 400ms de la citirea cuvântului. Mai mult, amplitudinea lui N400 părea să fie proporţională cu gradul de incongruenţă: cuvintele moderat incongruente (băută) declanşau un N400 mai mic decât cele puternic incongruente (plânsă). Acest efect era mai puternic şi mai prelungit în emisfera dreaptă. Aceste date au condus la concluzia că N400 reflectă violarea unor aşteptări semantice. Măsurarea acestei componente ar putea fi folositoare în testarea teoriilor şi modelelor referitoare la amorsajul semantic.

2.2.2. Imagistica funcţională

Începând din anii '70 membrii comunităţii medicale şi ştiinţifice au fost martorii unor transformări remarcabile a modului în care suntem capabili să examinăm creierul uman prin tehnici imagistice. Rezultatele acestui demers au furnizat o motivaţie puternică pentru continuarea dezvoltării a noi metode imagistice. Datorită importanţei acestui domeniu s-au implicat tot mai mulţi oameni din diferite discipline. Astfel, alături de detectarea particulelor subatomice, de elaborarea de modele cosmologice (adică a descoperi cum s-a format universul) şi de descoperirea genelor umane, astăzi putem observa şi înţelege cum funcţionează creierul uman. Rolul imageriei funcţionale a fost acela de a identifica regiunile cerebrale şi relaţiile acestora cu performanţa în sarcini cognitive, conducând la înţelegerea operaţiilor elementare executate de către aceste reţele neurale. Marele avantaj al imageriei funcţionale este acela că este unica metodă capabilă să ne furnizeze date privind funcţionarea creierului în timp real, într-o manieră neinvazivă.

2.2.2.1. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)

Peisajul în domeniul neuroimagisticii a început să se schimbe drastic în anii '70, după ce Godfrey Hounsfield a introdus tomografia computerizată cu raze X (CT) în 1973. Imediat după aceasta, cercetătorii au văzut posibilitatea unei alte tehnici – tomografia cu emisie de pozitroni (PET). Tehnicile autoradiografice de măsurare a fluxului sangvin şi

metabolismul glucozei folosite în experimentele pe animale au fost perfecţionate pentru a putea fi sigure şi pentru oameni. În plus, în anii ’80 au fost dezvoltate şi validate tehnici cantitative de măsurare a consumului de oxigen. Curând s-a observat ca folosind PET se pot face măsurători precise ale funcţiilor creierului, fie urmărind fluxul sangvin fie metabolismul. Înregistrarea fluxului sangvin a devenit tehnica preferată deoarece el poate fi măsurat repede (sub 1 min) folosind un produs farmaceutic uşor de produs – H2 15 O (o substanţă de contrast care elimină un izotop al oxigenului) – cu un timp de înjumătăţire scurt (123 sec), care permite măsurători repetate la acelaşi subiect. Semnalul folosit de PET se bazează pe faptul că orice modificare în activitatea celulară a neuronilor este acompaniată de modificări în fluxul sangvin local. Modificările în fluxul sangvin par să fie acompaniate de modificări în consumul de glucoză ce depăşeşte consumul de oxigen, sugerând că metabolismul oxidativ al glucozei furnizează mai multă energie decât cea necesară funcţionării cerebrale. Astfel, arderea glucozei ar furniza energie necesară şi unor modificări tranzitorii în activitatea cerebrală, modificări asociate cu cogniţia şi emoţia.

Studiul cogniţiei folosind PET a fost semnificativ ajutat în anii ’80 de implicarea psihologiei cognitive, ale cărei designuri experimentale de studiere a comportamentelor pe componente în paradigma procesării informaţiei se potriveau foarte bine cu strategiile de imagistică cerebrală, tocmai dezvoltate. Combinaţia dintre ştiintele cognitive şi neuroştiinţele sistemelor cu tehnicile imagistice a contrbuit la creşterea interesului, comparativ cu indiferenţa cu care erau acestea privite în anii ’70. ca rezultat al colaborării dintre neurofiziologi, specialişti în imagistică şi psihologi cognitivişti, s-a creat o strategie distinctă de cartografiere a activităţii cerebrale. Această strategie s-a bazat pe un concept introdus de către fiziologul olandez Franciscus Donders în 1868. Donders a propus o metodă generală de măsurare a proceselor psihice bazată pe o logică simplă: el a scăzut timpul necesar pentru a răspunde la o lumină (de exemplu, prin apăsarea unui buton) din timpul necesar a răspunde la o anume culoare luminoasă. El a găsit că discriminarea culorii necesită cam 50ms. În felul acesta, Donders a izolat şi măsurat pentru prima dată un proces mental prin scăderea *stării de control* (răspunsul la o lumină) din *starea de sarcină* (discriminarea culorii de lumină).

2.2.2.2. Rezonanţa magnetică nucleară (RMN)

În aceaşi perioadă cu CT şi PET a aput şi o altă tehnică, şi anume rezonanţa magnetică nucleară (RMN). RMN se bazează pe principiul fiziologic referitor la comportamentul în camp magnetic al atomilor de hidrogen sau al protonilor. Acest principiu a fost descoperit în 1946 independent de către Felix Block şi Edward Purcell, şi a fost introdus în imagistică de Paul Lauterbur în 1973. Iniţial, RMN-ul a furnizat informaţii anatomice. O deschidere în folosirea sa pentru investigare funcţională s-a realizat atunci când s-a descoperit că în timpul modificărilor activităţii neuronale există modificări în cantitatea de oxigen din ţesut. Combinând acest lucru cu observatia că modificarea cantităţii de oxigen transportat de către hemoglobină modifică gradul în care hemoglobina influenţează câmpul magnetic, Ogawa şi colab. (1990) au fost capabili să demonstreze că RMN-ul poate detecta modificările in vivo ale oxigenării sângelui. Semnalul RMN-ului (cunoscut sub numele de T* sau “ten-to-star”) ce provine din această combinaţie de fiziologie cerebrală şi fizică nucleară magnetică a devenit cunoscut sub numele “blood oxygen level dependent signal” (BOLD). După aceasta, în anii ’90 s-au observat modificări în semnalul BOLD în timpul funcţionării creierului, iar aceste rezultate au condus la dezvoltarea rapidă a investigaţiilor folosind RMN-ul funcţional (în engleză fMRI).

În timp ce mulţi credeau că *creşterile* induse comportamental sau cognitiv în fluxul sangvin local s-ar reflecta în creşteri şi în metabolismul oxidativ al glucozei, datele obţinute în studiile PET şi RMNf au indicat altceva. Fox şi colegii săi au demonstrat în 1986 că stimularea cortexului vizual sau somatosenzorial ce conduce la creşteri dramatice în fluxul sangvin, duce la doar o creştere minoră în consumul de oxigen. Creşteri în utilizarea glucozei apar în paralel cu fluxul sangvin, totuşi, modificările în fluxul sangvin şi utilizarea glucozei sunt mult în exces faţă de modificările în consumul de oxigen, observaţie contrară cu concepţiile populare privind metabolismul energetic al creierului. Aceste rezultate sugerează că necesarul metabolic adiţional asociat cu creşteri în activitatea neuronală ar fi furnizat în mare parte prin glicoliză (metabolizarea glucozei). Alt element al relaţiei dintre circulaţia sangvină şi funcţionarea creierului care nu a fost apreciat corespunzător înaintea tehnicilor imagistice, este acela că fluxul sangvin local şi semnalul BOLD al RMNf nu doar cresc în anumite regiuni ale creierului asociate cu o sarcină anume, dar şi scad în alte zone, sub nivelul de bază

(baseline). Un punct de vedere parcimonios al interpretării acestor scăderi, este acela că ele reflectă activitatea interneuronilor inhibitori ce acţionează la nivelul circuitelor locale. Deoarece inhibiţia necesită energie, este imposibil să distingem activitatea celulară inhibitorie de cea excitatorie pe baza modificărilor în fluxul sangvin sau în metabolism. Astfel, o creştere locală în *activitatea inhibitorie* ar fi la fel de probabilă să fie asociată cu o creştere în fluxul sangvin şi în semnalul BOLD al RMNf, la fel de bine ca şi o *activitate excitatorie.*

Atunci, cum de apar aceste scăderi în fuxul sangvin şi în semnalul BOLD? Pentru a înţelege semnificatia lor, este important sa distingem *2 condiţii separate* în care apar ele. Cea mai puţin interesantă dintre condiţii, dar şi cea mai des întâlnită, se referă la compararea a două imagini: una conţinând o creştere în fluxul sangvin local indusă de o anumită sarcină (de exemplu: mişcările mâini ce produc creşteri în fluxul sangvin din cortexul motor contralateral) şi o imagine de control care nu conţine aceasta (de exemplu: nici o mişcare a mâinii). Cea de-a doua situaţie în care apar scăderi ale fluxului sangvin şi a semnalului BOLD, este aceea când ele nu sunt induse de o sarcină anume, ci ele scad de la nivelul pasiv de bază (de exemplu: activitatea într-o zonă care nu a fost iniţial crescută de o sarcină anume). Condiţia de bază (baseline) constă în a sta liniştit într-un scanner RMNf sau PET cu ochii închişi, sau privind pasiv o imagine fixă pe un monitor. O reducere de acest tip a activităţii nu poate fi indusă de o creştere locală a activităţii interneuronilor inhibitori, din moment ce aceasta ar putea fi văzută de PET sau RMNf ca o creştere în activitate. Mai degrabă, această reducere este probabil mediată de acţiunea unor proiecţii ale sistemelor dopaminergice, noradrenergice sau serotonergice, sau de o reducere a inputurilor talamice către cortex. Datele care există sugerează că fluxul sangvin se modifică mai mult decât consumul de oxigen atât în cazul creşterii cât şi scăderii activităţii neuronale locale. De asemenea, utilizarea glucozei se schimbă mai mult decât consumul de oxigen în timpul creşterii activităţii cerebrale şi poate egala modificările în fluxul sangvin, atât în ce priveşte magnitudinea cât şi extinderea spaţială. Interpretările acestor relaţii dintre fluxul sangvin şi metabolism ce apar în timpul activităţilor creierului sunt în prezent controversate. Au fost propuse câteva versiuni de către şcoli diferite, dar nu s-a impus încă o ipoteză ne-atacabilă.

Oricum, orice teorie ce vrea să explice datele imagisticii funcţionale trebuie să ia în considerare 3 observaţii:

Prima, atât creşterile cât şi descreşterile activităţii cerebrale locale sunt acompaniate de modificări în fluxul sangvin; *a doua*, aceste modificări depăşesc orice modificări concomitente în consumul de oxigen; şi *a treia*, deşi datele corelaţionale dintre metabolismul glucozei şi fluxul sangvin sunt încă puţine, totuşi ele sugerează că modificări ale fluxului sangvin sunt acompaniate de modificări în metabolismul glucozei, de aproximativ aceeaşi magnitudine şi extindere spaţială.

În anii '90 neuroştiinţele cognitive au început a fi un domeniu tot mai important din cadrul neuroştiintelor. Neuroştiinţele cognitive combină strategiile experimentale ale psihologiei cognitive cu diverse tehnici imagistice, pentru a examina felul în care creierul declanşează activităţile mentale. Cele mai importante tehnici de scanare funcţională a creierului sunt tomografia cu emisie de pozitroni (PET) şi rezonanţa magnetică nucleară de tip funcţional (RMNf), alături de potenţialele relaţionate cu stimulii (ERPs) obţinute din electroencefalografie (EEG) sau magnetoencefalografie (MEG).



2.3. ***Îndrumar pentru autoverificare***

Sinteza unităţii de învăţare 2

- Tehnica ERPs derivă din clasicul EEG dar permite înregistrarea potenţialelor electrice relaţionate cu o sarcină sau stimul
- Componentele ERPs pot fi definite în termeni de vârfuri şi intervale de latenţă
- Una dintre clasele de potenţiale ce preced stimulul sau evenimentul le include pe cele relaţionate cu pregătirea mişcării
- CNV este o undă negativă lentă ce apare în perioada dinaintea unei sarcini de timp de reacţie
- N100 - o negativitate mai amplă cu un vârf al latenţei la aproximativ 100-150 ms pentru stimulii prezentaţi în urechea la care subiecţii sunt atenţi
- N200 - reflectă detectarea trăsăturilor deviante
- P300 - reflectă un proces implicat în up-datarea (aducerea la zi) reprezentărilor în memoria de lucru

- N400 reflectă violarea unor aşteptări semantice
- Semnalul folosit de PET se bazează pe faptul că orice modificare în activitatea celulară a neuronilor este acompaniată de modificări în fluxul sangvin local
- Semnalul RMN-ului a devenit cunoscut sub numele "blood oxygen level dependent signal" (BOLD)

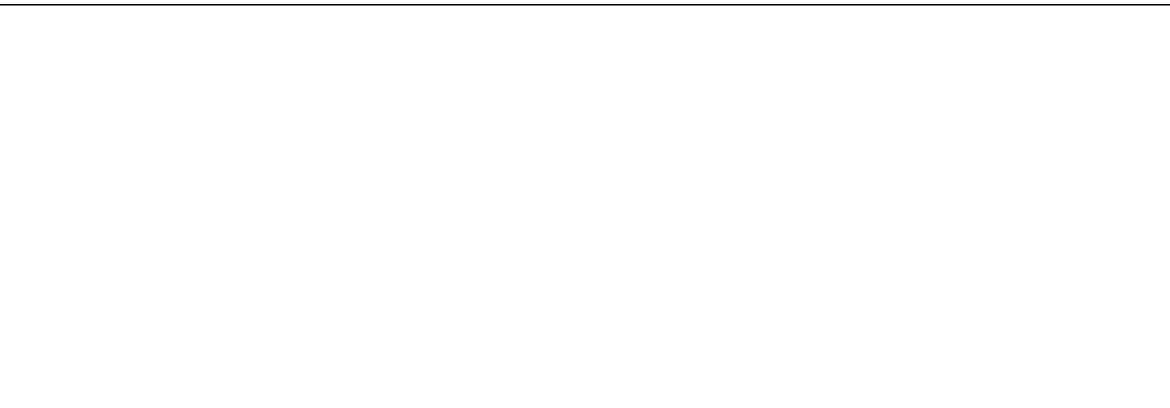
Concepte şi termeni de reţinut

Potenţiale evocate relaţionate cu un stimul, metode electrofiziologice, imagistică funcţională, tomografie cu emisie de pozitroni, rezonanţă magnetică funcţională, semnal BOLD

Teste de evaluare/autoevaluare

1. **Care sunt potenţialele folosite de către metodele electrofiziologice de investigaţie:**
   a. Potenţialele de pregătire: Readiness potential şi CNV
   b. Potenţialele cognitive timpurii: N100 şi N200
   c. Potenţialele cognitive târzii: P300 şi N400
   d. Potenţialele târzii motorii: P500 şi P600

2. **Care sunt metodele imagisticii funcţionale:**
   a. Tomografia cu emisie de pozitroni
   b. Rezonanţa magnetică nucleară funcţională
   c. Aparatul cu raze X



Bibliografie obligatorie:

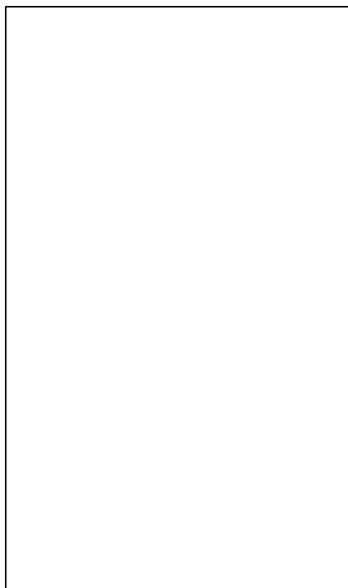
Coles, M.G.H., Gratton, G. şi Fabiani, M. Event-related brain potentials. În J.T. Cacioppo şi L.G. Tassinary (editori) *Principles of psychophysiology. Physical, social, and inferentials elements.* Cambridge Univ. Press, 1990

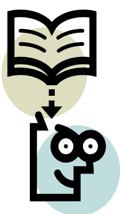
Raichle, M.E. Functional neuroimaging: A historical and physiological perspective. În R. Cabeza şi A. Kingstone (editori) *Handbook of functional neuroimaging of cognition.* MIT Press, Cambridge, 2001

Unitatea de învăţare 3

DEZVOLTAREA CREIERULUI – INTRE PROGRAMARE GENETICĂ ŞI DEPENDENŢĂ DE MEDIU

Cuprins





3.1. Obiectivele şi competenţele unităţii de învăţare

***Obiectivele unităţii de învăţare*:**

- prezentarea noţiunilor de ferestre de dezvoltare – critice şi sensibile
- prezentarea conceptului de epigeneză
- prezentarea proceselor de sinapsogeneză

– prezentarea procesului de neurogeneză adultă

***Competenţele unităţii de învăţare*:**

– înţelegerea de către studenţi a modului în care creierul se dezvoltă suferind modificări plastice în perioade de timp bine stabilite numite perioade critice şi sensibile
– înţelegerea de către studenţi a modului în care creierul se modifică ca urmare a acţiunii mediului, suferind procese epigenetice
– înţelegerea de către studenţi a mecanismelor prin care creierul se dezvoltă şi anume crearea de sinapse şi de noi neuroni



Timpul alocat unităţii: 4 ore



3.2. Conţinutul unităţii de învăţare

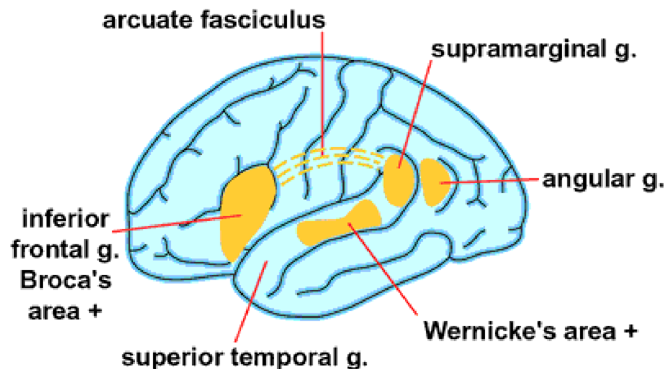
3.2.1. Perioade critice şi perioade sensibile

Un mare număr de studii au demonstrat existenţa unor ferestre temporale în viaţa postnatală, numite perioade critice, în timpul cărora circuitele neuronale prezintă o sensibilitate crescută în a achiziţiona semnale informative şi adaptative din mediul înconjurător. Diferite zone ale creierului servind funcţii majore (vizual, auditiv, control motor sau limbaj) au asemenea perioade critice care sunt activate şi reglate de mecanisme distincte.

O perioadă critică defineşte fereastra de timp când stimuli din mediu sunt necesari pentru dezvoltarea normal a unui circuit anume din creier – exemplu dezvoltarea văzului sau a limbajului. În schimb, o perioadă sensibilă defineşte fereastra de timp când experienţele au cel mai mare impact asupra unui circuit din creier – exemplu învăţarea limbilor străine. Odată cu inchiderea unei perioade critice se reduce sensibilitatea la experienţe senzoriale. Declanşarea şi durata

unei perioade critice depinde nu doar de vârstă, ci mai ales de experienţe. Daca nu este furnizată activitatea neuronală adecvată, circuitul responsabil rămâne într-o stare de aşteptare până inputul devine disponibil. Prin contrast, mediul îmbogăţit prelungeşte plasticitatea.

Nu toate regiunile creierului au acelaşi curs de dezvoltare. Există o maturare pe axa rostro-caudală precum şi nivele ierarhice ale procesării în cazul unei căi neuronale specifice. În general, o proprietate procesată la un nivel superior al sistemului are o perioadă critică mai lungă decât una procesată la un nivel inferior. E interesant că, în cazul limbajului, orice limbă străină învăţată sub vârsta de 11 ani se suprapune peste limba nativă în aceeaşi zonă a ariei lui Broca (vezi figura). În schimb, orice limbă învăţată peste această vârstă se localizează în altă zonă a ariei lui Broca decât limba nativă. În cortexul vizual, perioada critică se închide în jurul vârstei de 5 ani la om, 12 săptămâni la pisici şi 35 de zile la şoareci. După acest interval, capacitatea de modificare a creierului dependentă de experienţe devine semnificativ redusă datorită a câteva mecanisme. Perioade critice există şi în alte părţi ale creierului.



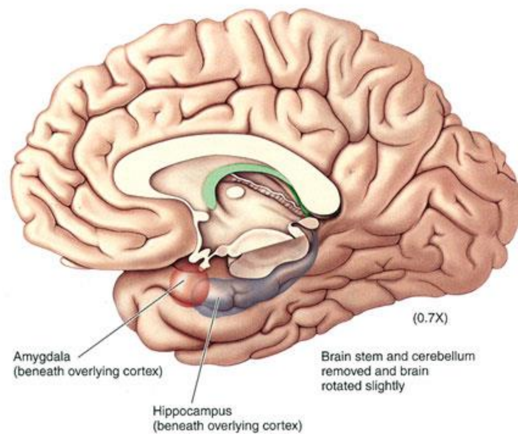
O perioadă critică se închide odată cu formara unei reţele de proteine in jurul neuronilor, reţea numită perineuronală sau PNN. PNN începe să se dezvolte la şoareci şi şobolani în cortexul vizual în ziua 14 postnatală. PNN influenţează excitabilitatea neuronală crescând inhibiţia prin intermediul interneuronilor GABA care controlează plasticitatea cortical. Interneuronii inhibitori sunt un arbitru fundamental al apariţiei, închiderii şi exprimării perioadelor critice în creier. Dintre interneuronii GABAergici, cei care conţin parvalbumină pot controla iniţierea descărcărilor dar şi retro-propagarea necesare plasticităţii sinaptice. Maturarea acestor neuroni are loc în acelaşi timp cu apariţia perioadelor critice. Mulţi dintre aceşti neuroni sunt încapsulaţi în PNN.

Pentru a redeschide o perioadă critică este necesară o resetare a semnalului GABAergic original. Recent s-a lansat ipoteza că memoriile pe termen lung, cum este condiţionarea aversivă, sunt stocate in PNN.

Mai mulţi factori sunt implicaţi în declanşarea unei perioade critice. Manipularea activităţii GABA dar şi a glutamatului influenţează durata perioadei critice. Atât receptorii GABA cât şi cei ai glutamatului (NMDA) şi alte proteine influenţează durata unei perioade critice. Administrarea de diazepam conduce la scurtarea unei perioade critice în timp ce injectarea de astrocite imature întineresc cortexul vizual al pisicii, prelungind perioada critică. De asemenea, terapia cu antidepresive (Prozac) se pare că declanşează plasticitatea la vârsta adultă modulând raportul excitaţie/inhibiţie şi este prescrisă, impreună cu fizioterapia, pentru terapia victimelor accidentelor cerebrale. Mediul imbogăţit exercită aceleaşi efecte ca şi antidepresivele la şobolanii care suferă de ambliopie. Mediul îmbogăţit creşte concetraţia de noradrenalină şi întăreşte semnalizarea prin receptorii βadrenergici în cortex, cerebel şi trunchi cerebral, concentraţia serotoninei şi expresia ARNm a receptorilor 5-HT1A ai serotoninei în hipocamp şi cortex. Serotonina, acetilcolina, dopamina şi în mai mare măsură noradrenalina, suprimă inhibiţia acţionând prin receptorii serotoninei, acetilcolinei, dopaminei şi adrenalinei.

O perioadă critică poate fi indusă la om la vârsta adultă prin tehnici non-invazive precum trainingul incremental, mediul imbogăţit şi jocurile video educaţionale, facilitând invăţarea la această vârstă. Oamenii care fac traininguri pe bază de jocuri video de acţiune prezintă o îmbunătăţire a acuităţii vizuale, ceea ce nu se întâmplă la cei care joacă jocuri care nu sunt de acţiune, sugerând importanţa atenţiei în eficienţa acestor traininguri. Atenţia este esenţială în declanşarea plasticităţii în cortexul vizual. Modificând protocoalele de training pentru a conţine modificări graduale ale experienţei senzoriale se poate imbunătăţi capacitatea de invăţare la bufniţele adulte. Mediul îmbogăţit furnizează animalelor o combinaţie de stimulare multisenzorială, activitate fizică, interacţiuni sociale şi stimularea comportamentului explorator. Expunerea la un mediu îmbogăţit produce o revenire a plasticităţii în cortexul vizual, iar această revenire este asociată cu o reducere la nivelul bazal al GABA, deci reducerea excitabilităţii la vârsta adultă este rezultatul maturizării circuitelor inhibitorii. Mediul îmbogăţit reduce densitatea PNN în cortexul vizual, iar înlăturarea lor este asociată cu o creştere a densităţii sinaptice în neuronii din

cortexul vizual. Mediul îmbogăţit exercită efecte profunde asupra creierului conducând la o îmbunătăţire a funcţiilor cognitive (în special învăţare şi memorie) şi afectează pozitiv reactivitatea emoţională şi stresul. De asemenea, creşte excitabilitatea în hipocamp (vezi figura), grosimea corticală şi greutatea, arborizaţia dendritică în special în hipocamp şi occipital, neurogeneza şi integrarea noilor neuroni în circuitele existente, precum şi expresia unui număr de 41 de gene implicate în învăţare şi memorie, plasticitate sinaptică, neurogeneză, vasculogeneză, creştere celulară, excitabilitate, transmisie sinaptică, factori neurotrofici şi sistemele dopaminergic, serotonergic şi noradrenergic. De asemenea, are efecte de stimulare a mecanismelor anti-oxidative.



Este interesant că un mediu îmbogăţit favorizează maturarea sistemului vizual chiar în absenţa experienţelor vizuale, iar creşterea femelelor gestante aflate în ultimul trimestru al sarcinii într-un asemenea mediu conduce la o dezvoltare mai rapidă a sistemului vizual al puilor. De asemenea, alergatul mamelor gestante conduce la o creştere de 2 ori a celulelor precursoare neuronale în hipocampul puilor, iar înotul creşte abilitatea de memorie pe termen scurt al viitorilor pui.

3.2.2. Interacţiunea gene-mediu. Procesele epigenetice

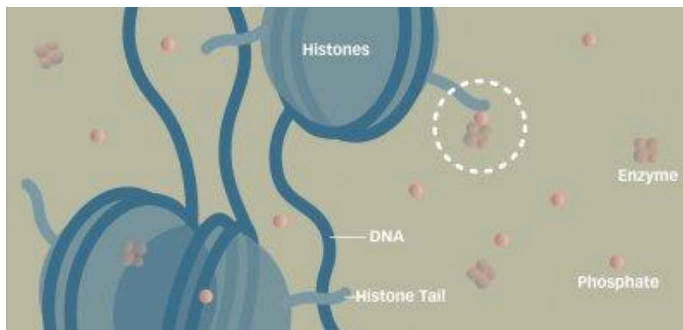
În centrul proceselor de epigeneză stă ideea că genele au o « memorie ». Viaţa bunicilor noştrii – ce au respirat,

mâncat, chiar lucrurile pe care le-au văzut – ne pot influenţa după decenii, deşi noi nu am experienţiat acele lucruri. Iar ceea ce facem noi, poate afecta viaţa nepoţilor noştrii. Deci memoria unui eveniment poate fi « pasată » din generaţie în generaţie. Un stimul simplu din mediul în care trăim poate porni sau opri anumite gene, iar această modificare poate fi transmisă urmaşilor afectând genele speciei. De aici şi importanţa pe care brusc o capătă experienţele de viaţă. Practic, noi suntem paznicii genomului nostru. Tot mai multe cercetări au demonstrat existenţa unui complex mecanism epigenetic care reglează activitatea genelor fără a altera codul genetic, şi care are efecte de durată de modificare a funcţionării neuronilor maturi. Marcarea epigenetică a genomului apare în timpul consolidării memoriilor. Există deci un al formării memoriilor, iar tipuri specifice de memorii sunt asociate cu patternuri specifice ale modificărilor unor componente ale nucleului celulelor numite histone.

Plasticitatea sinaptică – adică modificările dependente de activitate în tăria sinapselor – stă la baza formării memoriilor. Mecanismele responsabile pentru inducţia, expresia şi menţinerea plasticităţii sinaptice sunt similare cu cele implicate în formarea memoriilor, deci inducţia plasticităţii sinaptice poate implica mecanisme epigenetice similare celor implicate în formarea memoriilor pe termen lung. Studiile realizate pe şobolani au arătat că expunerea timp de 4 săptămâni la un mediu îmbogăţit cu stimuli conduce la modificări ale cromatinei precum acetilarea histonelor genelor relaţionate cu plasticitatea sinaptică la nivelul hipocampului, şi consecutiv la formarea de sinapse, creşterea plasticităţii sinaptice, creşterea dendritelor şi îmbunătăţirea memoriei. Aceleaşi procese care duc la formarea memoriilor de lungă durată duc şi la influenţele epigenetice asupra genomului. Mecanismele epigenetice sunt folosite pentru formarea şi stocarea informaţiei celulare ca răspuns la semnalele din mediu, iar această stocare a informaţiilor este analogă stocării memoriilor în sistemul nervos. Exemple ale efectelor reversibile şi rapide ale modificărilor histonelor şi metilării ADN-ului în creierul adult sunt legate de învăţare şi memorie, deci mecanismele epigenetice stau la baza funcţiilor neuronale componente ale memoriei. Orice perturbare a proceselor care reglează structura cromatinei poate afecta formarea memoriilor pe termen lung.

În nucleul celulei, ADN-ul există sub forma unei structuri foarte comprimate formate din ADN şi proteine, numită cromatină. Factorii epigenetici includ un nivel de control al informaţiei genetice încorporat în cromatină –

proteinele care înconjoară cromozomul. Cromatina serveşte la izolarea şi protejarea ADN-ului de degradare, transcripţie şi interacţiuni cu alte proteine. Cromatina este un complex nuclear format din ADN, histone şi proteine non-histonice. Unitatea fundamentală a cromatinei este nucleozomul – format din aproximativ 147 de perechi de baze ADN înfăşurate în jurul unui octamer histonic. Fiecare octamer conţine câte 2 copii ale histonelor H2A, H2B (dimeri), H3 şi H4 (tetrameri). Terminaţiunile histonelor – sau cozile lor – proiectează afară din miezul nucleozomului şi interacţionează cu ADN-ul. Interacţiunile dintre histone şi ADN sunt mediate de către cozile histonelor. Aceste cozi (vezi figura) pătrund dincolo de cromozomi şi servesc ca şi platforme de integrare a semnalelor externe, în timp ce modificările post-translaţionale sunt combinate într-un aşa-numit « cod histonic » care direcţionează activitatea factorilor de transcripţie şi a maşinăriei transcripţionale în general. Codul histonic este un pattern specific de modificări post-translaţionale ale unei histone anume din cromatină. În cadrul terminaţiunilor histonelor (cozilor) sunt câteva site-uri unde au loc modificări post-translaţionale, iar modificările la nivelul acestora modulează structura generală a cromatinei.



Există 4 modificări post-translaţionale ale cozilor histonelor : acetilarea, metilarea, ubiquitilarea şi fosforilarea, toate servind ca şi markeri epigenetici.

Cromatina există într-o stare inactivată – sau condensată – numită heterocromatină, care nu permite transcripţia genelor, precum şi într-o stare activată – sau deschisă – numită eucromatină, care permite transcripţia genelor. Deschiderea cromatinei este asociată cu acetilarea histonelor adiacente. În realitate, cromatina poate exista în mai multe stări intermediare între cele două extreme. Porţiuni ale cromatinei sunt puternic reprimate, datorită metilării

histonelor şi ADN-ului şi cuplării proteinelor represoare, şi nu este accesibilă transcripţiei. Alte porţiuni ale cromatinei sunt într-o stare permisivă ; activitatea lor bazală este redusă datorită metilării histonelor, dar genele sunt disponibile pentru de-reprimare şi activare ca răspuns la factorii de transcripţie. Dovezi recente sugerează că cromatina inactivată poate în unele cazuri fi subiectul reactivării în neuronii adulţi. Remodelarea cromatinei modulează exprimarea genelor permiţând unor grupuri mici de nucleozomi să devină mai mult sau mai puţin deschişi, cu facilitarea consecutivă a accesului maşinii transcripţionale la regiunile promotoare specifice ale genelor respective.

Epigenomul reprezintă atât cromatina cât şi patternurile de metilare a ADN-ului, care apar ca rezultat al interacţiunii dintre genom şi mediu. Mecanismele epigenetice implică modificări heritabile ale structurii cromatinei, care la rândul lor reglează exprimarea genelor. Modificările cromatinei sunt numite « markeri epigenetici ». Structura cromatinei permite ADN-ului să fie strâns împachetat în nucleu insă mecanismele de remodelare ale cromatinei asigură ca ADN-ul să rămână accesibil maşinii transcripţionale. Aceste mecanisme epigenetice alterează activitatea genelor prin modularea interacţiunilor dintre ADN şi proteine, fără a modifica codul genetic. Proteinele produse epigenetic pot controla exprimarea genetică într-un singur locus, într-o regiune a unui cromozom sau în întregul cromozom. Există două tipuri de modificări ale cromatinei care reglează transcripţia genelor care produc proteine : unele sunt activatoare şi duc la pornirea unor gene iar altele sunt represoare şi conduc la reprimarea (oprirea) unor gene. Ataşarea la coada unei histone a unei grupări acetil (acetilare) activează gene iar ataşarea unei grupări metil (metilare) opreşte gene. Învăţarea dar şi consumul unor droguri sunt exemple de factori care produc acetilare iar stresul este un factor care produce metilare.

Lahiri şi Maloney (2006) au propus ipoteza că mediul acţionează asupra substratului genetic producând un aşa-numit „epitip somatic”. Acest epitip somatic produce la modul direct influenţă genetică asupra etiologiei neuropatologiilor. Epitipurile somatice sunt o formă a genotipului ce apare prin influenţa mediului asupra genotipului, dar spre deosebire de transmiterea genetică clasică, această influenţă apare de-a lungul unei singure vieţi.

3.2.3. Sinapsogeneza

După naştere, cortexul prefrontal median al şoarecilor prezintă o expansiune progresivă a neuropilului (masa de terminaţii nervoase ce înconjoară neuronul, celule astrocite şi vase de sânge). În cortexul prefrontal median la şobolan, grosimea neuropilului nu este maximă înainte de săptămâna 20 după naştere, interval echivalent cu adolescenţa la om. Aceste modificări urmează, de asemenea, o progresie "intern-extern" similară cu cea observată în migrarea celulelor. Unul dintre procesele fundamentale care concură la formarea neuropilului este sinapsogeneza – producerea de sinapse.

Sinapsogeneza se desfăşoară de-a lungul a 5 faze, apariţia şi durata fiecărei faze fiind controlate de diferite familii de gene. Fazele iniţiale sunt exclusiv controlate de gene, în timp ce în fazele târzii controlul trece treptat spre factori epigenetici. Perturbarea apărută în fazele timpurii ale sinapsogenezei duce la perturbări în dezvoltarea circuitelor neuronale, dar rezultatul acestor perturbări rămâne ascuns deseori până când unele aspecte ale maturării ajung să difere de normalitate în mod vizibil, deci ne relevă defectele, sau ceea ce numim psihopatologie.

Faza 1-a este o fază foarte timpurie, începe la aproximativ 40-60 de zile după concepţie şi conduce la o densitate redusă a sinapselor care sunt formate de axoni subcorticali ce penetrează orizontal în neuroepiteliu. Faza a 2-a este tot o fază timpurie, începe între 70 şi 100 de zile după concepţie şi conduce tot la o densitate redusă a sinapselor dar acum la nivelul platoului cortical. Aceste sinapse apar la început în straturile infragranulare şi progresează spre straturile corticale mai superficiale ale platoului cortical urmând penetrarea verticală a proiecţiilor axonale. Faza a 3-a este o fază de acumulare rapidă a sinapselor, care începe cu 2 luni înainte de naştere, ea apare în paralel cu faza a 2-a încă neterminată, şi este o perioadă de producere rapidă a tuturor categoriilor de contacte sinaptice. Mijlocul fazei a 3-a are loc în neocortexul uman în jurul vârstei de 3-5 luni. Ea urmează, în cortexul prefrontal, segregarea coloanelor corticale. Cea mai rapidă parte a fazei a 3-a este în jurul naşterii, când se formează 40.000 de sinapse pe secundă, această formare coincizând cu creşterea sinapselor şi arborilor dendritici. Densitatea maximă a sinapselor se atinge la sub un an după naştere în zonele senzoriale ale creierului şi la 3,5 ani în girusul frontal mijlociu (ariile 10, 9, 46). Această fază este dominată iniţial de mecanisme "expectante ale experienţelor" iar ulterior de mecanisme "dependente de experienţe" sau

epigenetice. Aceasta înseamnă că procesul de sinapsogeneză este modulat de experienţele externe, din mediu, care sunt procesate de către neocortex. Prin aceste experienţe in cortexul prefrontal se acumulează atât sinapse excitatorii cât şi inhibitorii.

În fazele târzii ale sinapsogenezei (4 şi 5), controlul trece treptat spre factori epigenetici. Faza a 4-a este o fază de platou în care densitatea medie a sinapselor rămâne la un nivel înalt – aproximativ 600-900 de milioane per milimetru cub de neuropil – de a lungul copilăriei până la pubertate. Densitatea maximă este observabilă în stratul supragranular III, în timp ce în stratul IV C se observă un val scurt al sinapsogenezei în spinii dendritici şi un val mai întârziat în corpii dendritici. Faza a 4-a durează în cortexul prefrontal 10 ani, până la pubertate. Şi această fază este dominată de mecanisme expectante ale experienţelor şi dependente de experienţe. Această perioadă de înaltă plasticitate sinaptică corespunde unui proces continuu de reorganizare a arborizaţiilor axonale intracorticale ce permite reglarea şi maturarea circuitelor neuronale începând din anul 3 de viaţă şi până la pubertate. Densitatea sinaptică rămâne la un nivel maxim până la aproximativ 5-8 ani, apoi scade dramatic în pubertate. Acest proces numit "pruning" joacă un rol important în achiziţia patternurilor mature ale conectivităţii neuronale. Sinapsele slabe sunt eliminate iar cele care au fost întărite funcţional sunt menţinute. În cortexul auditiv pruningul este terminat la 12 ani în schimb în cortexul prefrontal el continuă până pe la 16 ani. Faza a 5-a începe după pubertate şi se desfăşoară în perioada adultă. Această fază este dominată de mecanisme dependente de experienţă. Ea reprezintă un declin încet dar constant al densităţii sinaptice din pubertate spre vârsta adultă, acest declin rezultând în special din pierderea sinapselor localizate pe spinii dendritici. Acest proces este, se pare, influenţat de hormonii sexuali, şi duce la eliminarea definitivă a sinapselor labile care nu s-au stabilizat în timpul fazei a 4-a. Volumul de materie cenuşie atinge vârful în cortexul prefrontal la pubertate (11 ani la fete şi 12 la băieţi) în cortexul frontal dar în cel temporal atinge acest maxim doar la 16 ani. În timpul adolescenţei volumul de substanţă cenuşie se reduce în cortexul prefrontal datorită pruningului, începând să scadă după 12-14 ani în lobul frontal şi după 14-16 ani în cel parietal. Eficacitatea şi reorganizarea plastică locală a contactelor sinaptice este relaţionată în această fază doar de experienţa fiecărui individ. O ultimă etapă de declin în densitatea sinaptică este observată la bătrâneţea avansată, înaintea morţii

3.2.4. Neurogeneza adultă

Modelarea cromatinei poate fi implicată şi în reglarea neurogenezei adulte din girusul dentat şi hipocamp. De-a lungul istoriei neurobiologiei, a fost considerat un fapt ştiinţific că nu este posibilă adăugarea de noi neuroni în creierul adult. Timp de 100 de ani una dintre teoriile fundamentale din neuroştiinţe a fost aceea că animalele se nasc cu un număr de neuroni şi pe parcurs îi pierd pe o parte, dar în nici un caz nu mai dobândesc alţii. Totuşi, tot mai multe date experimentale colectate încă din prima jumătate a secolului XX, i-au făcut pe cercetători să tragă concluzia la finele anilor '90 că pe lângă neuronii cu care ne naştem, există un tip anume de neuroni – numiţi de tip adult – care se secretă pe tot parcursul vieţii. Dovezile din ultimii 15 ani au demonstrat clar că neurogeneza (generarea de noi neuroni) poate apare în creier şi după perioada sa de dezvoltare şi chiar la vârste înaintate. Neurogeneza adultă (cum este ea numită) s-a dovedit a funcţiona la diverse specii precum păsări, rozătoare, primate şi oameni. Fred Gage şi colegii săi au fost primii care au evidenţiat neurogeneza adultă la om în 1998.

Neurogeneza a fost identificată în rate mai mici în amigdală şi hipotalamus, dar ratele ridicate ale neurogenezei sunt totuşi limitate la două regiuni din creierul adult : hipocampul şi bulbul olfactiv. În hipocampul şoarecilor se secretă în fiecare zi câteva mii de astfel de neuroni iar unii dintre ei supravieţuiesc timp de câteva luni. În girusul dentat al şobolanilor apar peste 270.000 de noi neuroni în fiecare lună. Atât la rozătoare cât şi la maimuţe, celule adulte apar din celule progenitoare în hilusul zonei subgranulare şi migrează spre stratul celulelor granulare unde se diferenţiază în neuroni. La maimuţe, neuroni adulţi au fost descoperiţi şi în cortexul parietal şi frontal, ca formând interneuroni inhibitori.

Sunt cunoscute la ora actuală originea şi felul cum are loc naşterea noilor neuroni, identitatea celulelor stem din care iau naştere, detaliile migrării lor şi faptul că ei se conectează cu circuitele existente devenind parte din creierul funcţional. Noii neuroni sunt integraţi în vechile reţele dar joacă roluri diferite de vechii neuroni. Ei sunt calitativ diferiţi, au un prag mai scăzut de plasticitate sinaptică, având praguri mai scăzute de inducere a excitabilităţii şi inhibiţiei. Noii neuroni din girusul dentat prezintă o mai mare înclinaţie spre plasticitate sinaptică prin comparaţie cu vechii neuroni. Noii neuroni fiind foarte plastici sunt foarte sensibili la modificările din mediu şi la diversele experienţe de viaţă. Aceşti neuroni facilitează

plasticitatea sinaptică, factor important în encodarea memoriilor la nivelul hipocampului iar acest lucru este declanşat de către canalele de Ca 2+ care primesc semnale excitatorii de la glutamat (principalul neuromediator excitator) care acţionează asupra receptorului său numit NMDA. Noii neuroni au rol ei înşişi în encodarea informaţiei dar, în plus, facilitează encodarea şi prin modularea excitabilităţii celulelor mature din girusul dentat.

Neurogeneza adultă furnizează un flux continuu de neuroni furnizând reţelelor neuronale abilitatea de a se adapta în mod flexibil la viitoare schimbări, sau la un volum mai mare de informaţii. Neurogeneza este o formă de plasticitate neuronală care contribuie la abilitatea creierului de a procesa, răspunde şi adapta la stimuli, inclusiv învăţarea şi memoria. Reacţiile adecvate la stimuli noi corelează cu nivelul proliferării noilor neuroni. Neurogeneza adultă reprezintă o ajustare pe termen lung a circuitelor hipocampice în vederea procesării informaţiei la niveluri de complexitate mai ridicată, pentru a permite creierului a se acomoda situaţiilor cu un grad ridicat de noutate.

Noii neuroni au şanse mai mari de supravieţuire dacă organismul este expus la un mediu mai complex. Aceşti noi neuroni care încă nu au nici o specializare sunt în mai mare măsură recrutaţi în adaptarea la un mediu nou, complex. Ei sunt mai capabili să proceseze şi să stocheze noile informaţii decât vechii neuroni şi în consecinţă vor fi folosiţi mai mult decât cei vechi. Această folosire intensă conduce la supravieţuirea lor. Cu cât este mai mare volumul de noi informaţii cu atât sunt mai mari şansele noilor neuroni să « găsească de lucru » şi să supravieţuiască. În ce priveşte vechii neuroni, cu cât apare o modificare semnificativă în mediu – deci informaţie multă şi nouă – cu atât ei vor fi mai inutili, mai puţin folosiţi, pentru că ei sunt deja « setaţi » să realizeze operaţii specifice care sunt incompatibile cu noile cerinţe. Ca rezultat, ei vor fi înlocuiţi cu noii neuroni. Dacă aceste procese au loc în creierul adult, unde numărul de neuroni este unul determinat, are loc un proces de înlocuire, noua informaţie conducând la moartea vechilor neuroni şi recrutarea şi supravieţuirea altora noi. Un mediu nou dar simplu nu necesită computaţii complexe deci nu este necesară înlocuirea vechilor neuroni, deci dacă apar noi neuroni aceştia vor muri nefiind folosiţi. În schimb un mediu nou complex necesită computaţii multe şi complexe, deci vechii neuroni vor fi înlocuiţi de noi neuroni care răspund mai bine la noile provocări – vechea generaţie este înlocuită de noua generaţie la fel ca în lumea umană.

În creier se pare că există o aşa-numită « reprezentare anatomică a timpului ». Adică, zonele din creier care sunt mai sensibile la informaţie nouă e mai probabil să stocheze evenimentele recente în timp ce cele care sunt mai « rezistente » la informaţie nouă e mai probabil să rămână momentan « neafectate », stocând doar informaţie mai veche. O schimbare în gradul de complexitate al mediului duce la recrutarea şi supravieţuirea noilor neuroni iar în zonele creierului populate de neuroni « replaceable » (care pot fi înlocuiţi) aceste evenimente influenţează modul în care noii neuroni sunt încorporaţi în reţelele existente, iar ei vor asimila noua informaţie şi vor supravieţui. In felul acesta natura şi timing-ul noilor evenimente ne pot indica unde acestea vor fi mai puternic reprezentate în creier (procesate şi stocate temporar). Probabil schimbări masive şi repetate în mediu conduc la o medie de vârstă mai scăzută a neuronilor « replaceable » (de tipul celor care pot fi înlocuiţi) din unele zone ale creierului.

Acest process de neurogeneză la adult, care apare în zone precum hipocampul, bulbul olfactiv şi epitelium, este stimulat de schimbarea condiţiilor de mediu şi este inhibat de expunere prelungită la stress, alcool sau morfină. Expunerea la experienţe stresante scade numărul de noi neuroni în girusul dentat. Stresul apărut în perioada de creştere poate altera permanent producerea de noi neuroni, acest efect continuând şi în perioada adultă. Activarea de către stress a axei HPA scade producerea de noi neuroni în girusul dentat datorită efectului glucocorticoizilor – precum cortizolul – principalul hormon de stres. În schimb, şoarecii puşi în medii îmbogăţite unde au mai multe interacţiuni sociale, obiecte de joacă şi roată în care să facă exerciţii de alergare, au o rată crescută a neurogenezei comparativ cu cei ţinuţi în cuşti standard. Statutul social – precum rolul dominant într-o ierarhie socială - conduce la o facilitare a producţiei de noi neuroni în girusul dentat.

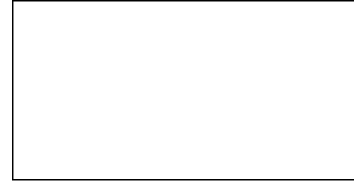
Deci factorii care au o acţiune pozitivă asupra neurogenezei sunt o combinaţie între interacţiuni sociale, învăţare şi activitate comportamentală. Modelarea cromatinei – deci un mecanism epigenetic - este implicată în reglarea neurogenezei adulte în zona subgranulară din girusul dentat şi hipocamp. Expunerea unui individ la diverse medii conduce la modificări în profilul epigenetic al genomului la nivelul neuronilor din zone relevante ale creierului – cum ar fi hipocampusul şi formarea unor noi memorii spaţiale. Expunerea la un mediu îmbogăţit stimulează neurogeneza dar şi reduce comportamentele de tip anxios. De asemenea,

expunerea la acest tip de mediu poate facilita abstinenţa la cocaină. Dat fiind că invăţarea dependentă de hipocamp – în special învăţarea spaţială - creşte supravieţuirea noilor neuroni şi proliferarea lor iar performanţa individuală în sarcini dependente de hipocamp corelează pozitiv cu neurogeneza adultă se poate face asumpţia că funcţia acestor noi neuroni probabil că este relaţionată cu o anumită funcţie sau anumite contexte, deci terapiile medicamentoase ce produc inducerea neurogenezei trebuie cuplate cu terapia comportamentală pentru a direcţiona funcţia acestor noi neuroni. Apoi, activitatea fizică este unul dintre cei mai siguri promotori ai proliferării celulelor în girusul dentat. Activitatea în roata de alergare este suficientă pentru a creşte proliferarea noilor neuroni din girusul dentat, chiar în absenţa altor componente de mediu îmbogăţit. Pe lângă stimularea neurogenezei exerciţiul fizic creşte şi performanţa în sarcinile dependente de hipocamp, precum achiziţia informaţiilor spaţiale

Totuşi, soarta noilor neuroni nu este garantată, o parte dintre ei neajungând la destinaţie, sau murind după ajungere. Gradul de întrebuinţare a lor determină supravieţuirea lor. Învăţarea dependentă de hipocamp – în special învăţarea spaţială - creşte supravieţuirea noilor neuroni şi proliferarea lor. Studiile au arătat că supravieţuirea noilor neuroni este dependentă de re-expunerea după 10-14 zile de la apariţia lor, timp de 1 săptămână, la un mediu similar celui care a condus la apariţia lor iniţială. Celulele precursoare neuronale din girusul dentat proliferează aproximativ o săptămână după naşterea lor, când se produc mii sau chiar zeci de mii de neuroni noi. Totuşi, în decurs de săptămâni jumătate dintre ei mor iar cei ce supravieţuiesc se diferenţiază cea mai mare parte în noi neuroni. Aceste celule trec prin schimbări majore în prima săptămână după naştere, iar cele care au 1-2 săptămâni în momentul expunerii la o sarcină de învăţare e mai probabil să supravieţuiască, această supravieţuire dictând succesul învăţării. Învăţarea conduce la moartea celulelor mai tinere de o săptămână dar şi a celor mult mai bătrâne (1 lună) în momentul expunerii la învăţare.

Deci, contrar cu ceea ce se credea in urmă cu câteva decade, creierul nu este un organ a cărui dezvoltare se incheie in adolescenţă. El işi modifică circuitele pe tot parcursul vieţii, prin adăugarea de noi neuroni şi modificări la nivelul sinapselor. Aceste modificări sunt responsabile de formarea de noi memorii. Mulţi stimuli din jur pot avea astfel acces la « reconstrucţia » creierului, de la activităţi la oameni şi de la droguri la limbi străine. Aceste modificări se realizează prin mecanisme epigenetice care modifică cromatina şi ADN-ul in

neuronii expuşi la informaţie externă, iar unele dintre aceste modificări se pot transmite urmaşilor constituind un fel de memorie genetică.





3.4. ***Îndrumar pentru autoverificare***

Sinteza unităţii de învăţare 3

- O perioadă critică defineşte fereastra de timp când stimuli din mediu sunt necesari pentru dezvoltarea normal a unui circuit anume din creier

- O perioadă sensibilă defineşte fereastra de timp când experienţele au cel mai mare impact asupra unui circuit din creier

- În general, o proprietate procesată la un nivel superior al sistemului are o perioadă critică mai lungă decât una procesată la un nivel inferior

- O perioadă critică se închide odată cu formara unei reţele de proteine in jurul neuronilor, reţea numită perineuronală sau PNN

- O perioadă critică poate fi indusă la om la vârsta adultă prin tehnici non-invazive precum trainingul incremental, mediul imbogăţit şi jocurile video educaţionale

- Tot mai multe cercetări au demonstrat existenţa unui complex mecanism epigenetic care reglează activitatea genelor fără a altera codul genetic, şi care are efecte de durată de modificare a funcţionării neuronilor maturi

- Mecanismele epigenetice sunt folosite pentru formarea şi stocarea informaţiei celulare ca răspuns la semnalele din mediu, iar această stocare a informaţiilor este analogă stocării memoriilor în sistemul nervos

- În nucleul celulei, ADN-ul există sub forma unei structuri foarte comprimate formate din ADN şi proteine, numită cromatină

- Cromatina există într-o stare inactivată – sau condensată – numită heterocromatină, care nu permite transcripţia genelor, precum şi într-o stare activată – sau deschisă – numită eucromatină, care permite transcripţia genelor

- Există două tipuri de modificări ale cromatinei care reglează transcripţia genelor care produc proteine: unele sunt activatoare şi duc la pornirea unor gene iar altele sunt represoare şi conduc la reprimarea (oprirea) unor gene

- Unul dintre procesele fundamentale care concură la formarea creierului este sinapsogeneza – producerea de sinapse

- Sinapsogeneza se desfăşoară de-a lungul a 5 faze. Fazele iniţiale sunt exclusiv controlate de gene, în timp ce în fazele târzii controlul trece treptat spre factori epigenetici

- Timp de 100 de ani una dintre teoriile fundamentale din neuroştiinţe a fost aceea că animalele se nasc cu un număr de neuroni şi pe parcurs îi pierd pe o parte, dar în nici un caz nu mai dobândesc alţii

- Dovezile din ultimii 15 ani au demonstrat clar că neurogeneza adultă (generarea de noi neuroni) poate apare în creier şi după perioada sa de dezvoltare şi chiar la vârste înaintate

- Rate ridicate ale neurogenezei sunt limitate la două regiuni din creierul adult : hipocampul şi bulbul olfactiv

- Noii neuroni sunt integraţi în vechile reţele dar joacă roluri diferite de vechii neuroni

- Noii neuroni prezintă o mai mare înclinaţie spre plasticitate sinaptică prin comparaţie cu vechii neuroni

- Neurogeneza adultă furnizează un flux continuu de neuroni furnizând reţelelor neuronale abilitatea de a se adapta în mod flexibil la viitoare schimbări, sau la un volum mai mare de informaţii

- Noii neuroni au şanse mai mari de supravieţuire dacă organismul este expus la un mediu mai complex

- Factorii care au o acţiune pozitivă asupra neurogenezei sunt o combinaţie între interacţiuni sociale, învăţare şi activitate comportamentală

- Expunerea la experienţe stresante scade numărul de noi neuroni

Concepte şi termeni de reţinut

Perioade critice, perioade sensibile, plasticitate, reţele perineuronale, epigeneză, cromatină, acetilare, metilare, sinapsogeneză, neurogeneză, hipocamp, girus dentat.

Teste de evaluare/autoevaluare

1. **Ce sunt perioadele critice şi perioadele sensibile :**
   a. O perioadă critică defineşte fereastra de timp când stimuli din mediu sunt necesari pentru dezvoltarea normal a unui circuit anume din creier
   b. O perioadă critică este perioada în care creierul riscă să nu se mai dezvolte
   c. O perioadă sensibilă defineşte fereastra de timp când experienţele au cel mai mare impact asupra unui circuit din creier
   d. O perioadă sensibilă este perioada când creierul se poate îmbolnăvi mai uşor

2. **Ce sunt mecanismele epigenetice şi cum acţionează ele :**
   a. Mediul acţionează asupra celulelor prin mecanisme numite epigenetice care reglează activitatea genelor fără a altera codul genetic, şi care au efecte de durată de modificare a funcţionării neuronilor maturi
   b. Există două tipuri de modificări epigenetice care reglează exprimarea genelor : una numită acetilare e activatoare şi duce la pornirea unor gene iar alta numită metilare e represoare şi conduce la reprimarea (oprirea) unor gene
   c. Mecanismele epigenetice se bazează pe epilarea genelor şi acţionează doar la suprafaţa acestora

3. **Care sunt fazele sinapsogenezei :**
   a. Faza 1-a este o fază foarte timpurie, începe la aproximativ 40-60 de zile după concepţie
   b. Faza a 2-a este tot o fază timpurie, începe între 70 şi 100 de zile după concepţie
   c. Cea mai rapidă parte a fazei a 3-a este în jurul naşterii
   d. Faza a 4-a începe în copilărie şi durează până la pubertate
   e. Faza a 5-a începe după pubertate şi se desfăşoară în perioada adultă

4. **Care este rolul neurogenezei adulte :**
   a. Neurogeneza este o formă de plasticitate neuronală care contribuie la abilitatea creierului de a procesa, răspunde şi adapta la stimuli, inclusiv învăţarea şi memoria
   b. Neurogeneza adultă are rolul de a grăbi procesul de maturizare a creierului
   c. Neurogeneza adultă furnizează un flux continuu de neuroni furnizând reţelelor neuronale abilitatea de a se adapta în mod flexibil la viitoare schimbări, la stres, sau la un volum mai mare de informaţii
   d. Neurogeneza adultă reprezintă o ajustare pe termen lung a circuitelor creierului în vederea procesării informaţiei la niveluri de complexitate mai ridicată, pentru a-i permite să se acomodeze la situaţiile cu un grad ridicat de noutate.

Bibliografie obligatorie:

Blumberg, M.S., Freeman, J.H., Robinson, S.R. (editori) *Oxford Handbook of Developmental Behavioural Neuroscience,* Oxford University Press, 2010
Nelson, C.A., Luciana, M. (editori) *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience,* MIT Press, Cambridge, MA, 2001

Unitatea de învăţare 4

CREIERUL CA ŞI SISTEM DE INVĂŢARE

Cuprins



4.1. **Introducere**

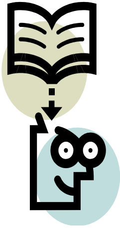
Scopurile comportamentelor sunt specificate de către evaluarea recompenselor şi pedepselor. Atunci când un stimul din mediu a fost decodificat ca fiind o recompensă sau pedeapsă primară, sau secundară (ulterior unei asocieri stimul-întărire) el devine scopul unei acţiuni, iar persoana

poate executa un comportament (numit răspuns instrumental) pentru a obţine recompensa sau spre a evita pedeapsa. Binenţeles, acest lucru nu se aplică la comportamentele "instinctuale" (cum ar fi a te feri de un obiect care se apropie rapid sau a căuta sânul mamei).

Stimulii din mediu dobândesc valoare de recompensă sau pedeapsă într-o manieră clasică, prin experienţe, şi în felul acesta ajung să prezică recompensa sau pedeapsa asociate. Unii neuroni răspund la aceşti stimuli ce prezic recompense sau pedepse, iar prin învăţare aceşti stimuli permit subiectului să se pregătească să primească recompensa sau să evite pedeapsa, cu mult timp înainte ca ea să apară. Întăririle instrumentale sunt stimuli ce vor influenţa în viitor probabilitatea declanşării unui răspuns comportamental, în cazul în care apariţia, terminarea sau omisiunea lor a fost asociată cu acel răspuns comportamental.

Unii asemenea stimuli sunt aşa numitele "întăriri primare" sau ne-învăţate (cum ar fi gustul unui aliment sau durerea). Recompensele şi pedepsele primare sunt specificate de către gene. Aceasta este soluţia pe care a găsit-o selecţia naturală, care prin gene declanşează comportamente benefice, creierul realizând o interfaţă între sistemele senzoriale şi cele acţionale, în timp ce alţii devin întăriri prin învăţare datorită asocierii lor cu întăririle primare, ajungând astfel "întăriri secundare". Acest tip de învăţare este numit asociere "stimul-întărire", şi apare prin procesul condiţionării clasice. Inversarea unei asocieri stimul-întărire produce efecte opuse asupra comportamentului. Omiterea sau *încetarea unei întăriri pozitive scade probabilitatea emiterii răspunsului respectiv. Răspunsurile urmate de omiterea sau*

încetarea unei întăriri negative conduc la creşterea probabilităţii apariţiei lor ulterioare, această asociere fiind denumită "evitare activă " sau "fugă".



4.2. **Obiectivele şi competenţele unităţii de învăţare**

***Obiectivele unităţii de învăţare*:**

- prezentarea mecanismelor condiţionării apetitive
- prezentarea mecanismelor condiţionării aversive
- prezentarea impactului pe care îl au drogurile asupra mecanismelor creierului implicate în condiţionare apetitivă
- prezentarea mecanismelor prin care se realizează extincţia şi învăţarea de tip reversal

***Competenţele unităţii de învăţare*:**

- familiarizarea studenţilor cu modul în care are loc în creier învăţarea prin recompensă
- familiarizarea studenţilor cu modul în care are loc în creier învăţarea prin pedeapsă
- înţelegerea de către studenţi a modului în care drogurile schimbă funcţionarea creierului
- familiarizarea studenţilor cu modul în care are lor re-învăţarea în creier (extincţie şi reversal)



Timpul alocat unităţii: 4 ore



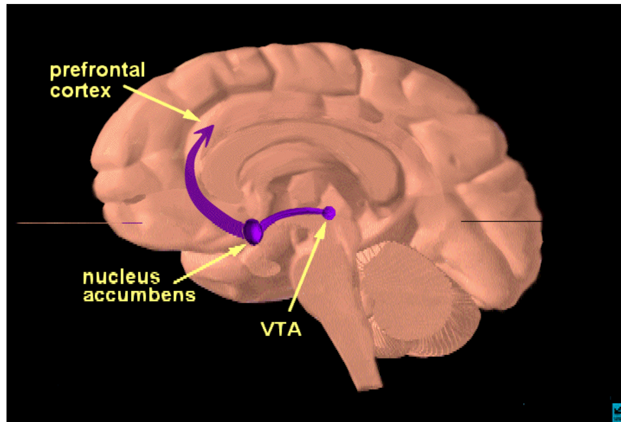
4.3. **Conţinutul unităţii de învăţare**

4.3.1. Învăţarea prin recompensare sau condiţionarea apetitivă

Comportamentul este motivat de sursele de recompensă precum şi de evitarea lucrurilor neplăcute. Creierul face in permanenţă calcule probabilistice, aşa cum am arătat, privind deciziile de acţiune in funcţie de balanţa de mai sus. Plăcerea unei idei este ceea ce ne propulsează în viitor, ne face să explorăm, să dorim să descoperim. Studiile imagistice au descoperit că exprimarea unor convingeri, indiferent dacă se referă la religie, afirmaţii logice sau matematică, activează zonele din creier implicate în procesarea recompenselor şi in realizarea adicţiilor. Deci, pentru a căuta mai departe bazele puterii şi stabilităţii convingerilor noastre ar trebui să studiem mecanismele creierului implicate in procesarea recompenselor – sau apetitivă, cum este ea denumită. Dar cum anume ajunge creierul să considere că unele lucruri pot fi suficient de interesante incât să il motiveze să le caute ? Vom vedea că in creier există circuite care procesează o gamă foarte variată de stimuli cu valoare pozitivă – de la mâncare, sex şi droguri, până la bani, glume sau muzică.

Studiile neurofiziologice, farmacologice, biochimice şi imagistice au arătat interdependenţa dintre procesarea apetitivă, răspunsul emoţional consecutiv şi condiţionarea apetitivă. O componentă cheie a acestui circuit este sistemul dopaminergic mezolimbic: un set de celule nervoase cu originea în aria ventrală tegmentală (VTA) din mezencefal care trimite proiecţii în partea frontală, în special către nucleul accumbens. Aceşti neuroni din VTA (vezi figura) comunică prin eliberarea neurotransmiţătorului dopamină prin vârful axonilor lor cu receptorii neuronilor din nucleul accumbens. Calea VTA-accumbens acţionează precum un "reostat" al recompensei: ea spune altor centrii nervoşi cât de recompensatorie este o activitate. Cu cât este ea mai recompensatorie cu atât organismul şi-o va reaminti mai bine şi o va repeta mai mult. Cînd o celulă nervoasă din VTA este excitată ea trimite un semnal electric de-a lungul axonului

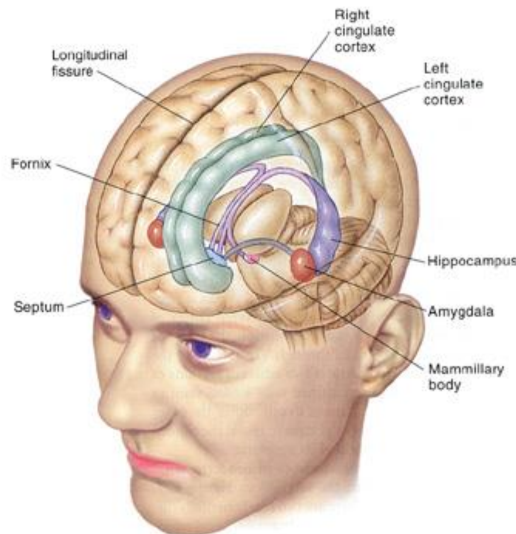
propriu către accumbens. Semnalul duce la eliberarea dopaminei din vârful axonului în spaţiul sinaptic ce separă acest axon de un neuron din accumbens. Din spaţiul sinaptic, dopamina se leagă de receptorul ei din dendrita neuronului postsinaptic şi îşi transmite semnalul în acesta. Apoi neuronul din VTA îndepărtează dopamina din spaţiul sinaptic şi o recaptează pentru o folosi ulterior, întrerupând în felul acesta semnalul ei.



Iată pe larg structurile implicate în percepţia recompenselor. În această sumarizare sunt menţionate diverse studii care implică procesarea a mai multor categorii de stimuli consideraţi cu caracter recompensator.

1) Aria ventrală tegmentală (VTA) la percepţia oricărui stimul plăcut - mâncare, ciocolată, stimuli sexuali, droguri, alcool, tutun, bani, muzică etc. În timpul ejaculării activarea în VTA este similară cu cea indusă de heroină.

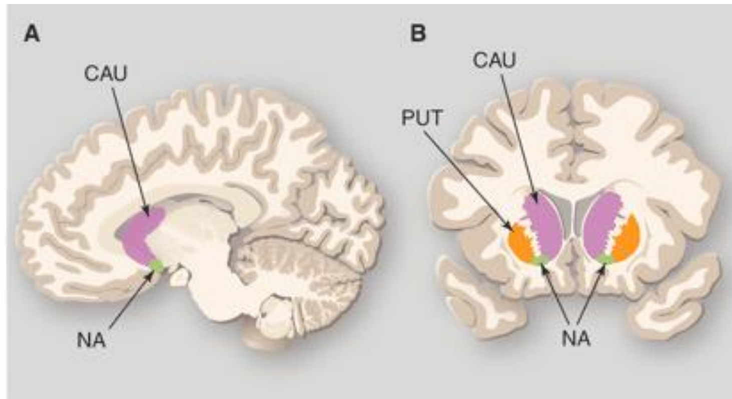
2. Amigdala (vezi figura) prin nucleul său bazolateral răspunde la orice stimul recompensă: vederea mâncării preferate, mirosuri plăcute, administrarea de droguri, vederea pachetului de ţigări de către fumători, primirea de bani, muzică, judecăţi estetice, in special amigdala stângă, maşini sport evaluate de bărbaţi tineri, sau stimuli sexuali (în special amigdala stângă, iar activarea este mai mare la bărbaţi).



În timpul orgasmului scade activarea în unii nuclei amigdalieni (bazolaterali) şi creşte în cei mediani unde există receptori pentru oxitocină al cărei nivel creşte la orgasm. Mai mult decât la percepţia recompensei propriu-zise, amigdala bazolaterală răspunde la stimulii care prezic apariţia unei recompense. Unele studii au sugerat faptul că amigdala răspunde la intensitatea stimulului şi nu la valenţa sa, lucru oarecum confirmat de datele care arată că activarea amigdaliană se reduce odată cu gradul de saţietate la consumarea unei recompense. Stimulii care au fost asociaţi cu recompensa activează circuitul care leagă amigdala de o parte a corpilor striaţi numită nucleul accumbens, aceasta conducând la activarea de către amigdală a nervului vag şi declanşarea unui răspuns autonom de către nervul vag, care acompaniază motivaţia de abordare a stimulului recompensator. Lezarea amigdalei la majoritatea speciilor conduce la hipersexualitate, iar la oamenii născuţi cu calcifierea bilaterală a amigdalei acest lucru conduce la comportament dezinhibat şi adresarea frecventă de remarci sexuale inadecvate. Si stimularea amigdalei produce la oameni trăirea unor experienţe psihosexuale.

2. Hipotalamusul lateral răspunde la orice stimulare care produce senzaţia de plăcere, inclusiv la senzaţii mai abstracte precum muzica. De asemenea, el răspunde (prin nucleii din aria preoptică mediană) la feromoni umani, în felul acesta influenţând răspunsul sexual, hipotalamusul secretând la orgasm oxitocină. Neuronii orexinergici (pe baza

neuropeptidelor orexină A şi B) pleacă din hipotalamusul lateral şi proiectează în VTA şi nucleul accumbens activând neuronii dopaminergici. Activarea acestor neuroni orexinergici este legată de apariţia stimulilor relaţionaţi cu recompense (mâncare sau droguri) fiiind implicaţi in procesele motivaţionale şi ei influenţează plasticitatea neuronilor dopaminergici la apariţia acestor stimuli. De altfel, hipotalamusul apare activat la vederea pachetului de ţigări de către fumători.



3. Corpii striaţi ventrali (vezi figura cu violet şi galben) - capsula nucleului accumbens, nucleului caudat şi putamenul - răspund la apariţia oricărui tip de recompensă: vederea unei mâncări, gustul mâncării preferate, stimuli sexuali, în timpul orgasmului, scene romantice, cocaină, alcool, vederea pachetului de ţigări de către fumători, primirea de bani, prezentarea unui produs dezirabil, vederea unei rulete de către cei dependenţi de jocuri de noroc sau a unei maşini sport la bărbaţii tineri. Binenţeles, zona aceasta este conectată cu aria ventrală tegmentală (VTA) de unde primeşte proiecţii dopaminergice. O activare puternică în această zonă reprezintă un indicator direct al comportamentului ulterior de a aborda acel stimul. Există căi ce conectează o procesare bazală a unei emoţii pozitive apărută în accumbens cu sistemele corticale afective prin doar câteva sinapse, conducând la apariţia sentimentului de plăcere. Prin una dintre căi, neuronii din nucleul accumbens trimit proiecţii spre o formaţiune de lângă hipotalamus numită pallidumul ventral, care la rândul său trimite proiecţii spre talamus, care în final trimite proiecţii spre cortexul prefrontal implicat în reacţiile afective conştiente. Nucleii talamici, de asemenea, trimit proiecţii spre cortexul insular, care procesează senzaţiile gustative precum şi alte afecte şi cogniţii. Aceasta este una dintre căile prin care activarea hedonică indusă în nucleul accumbens ajunge să influenţeze sentimentele de plăcere declanşate de regiunile

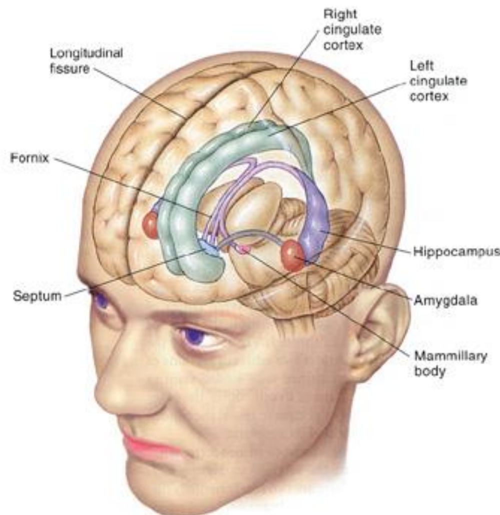
“limbice” ale neocortexului.

Adolescenţii au o activitate exagerată în accumbens şi una diminuată în cortexul prefrontal – comparativ cu copiii şi adulţii – atunci când procesează recompense, ceea ce arată că sistemele subcorticale se maturizează disproporţionat comparativ cu cele corticale de control, biasând astfel acţiunile adolescenţilor spre recompense imediate în defavoarea celor îndepărtate.

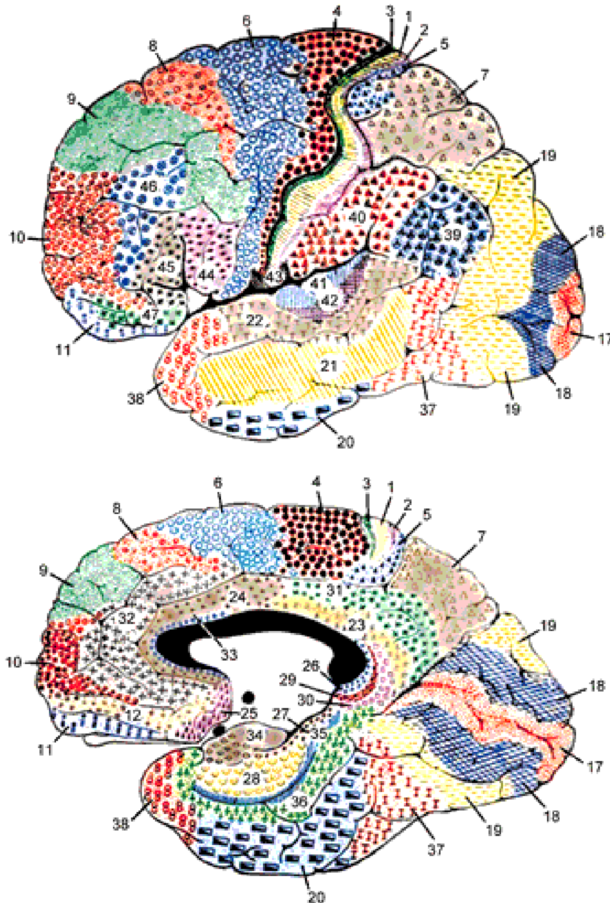
4. Pallidumul ventral este implicat în percepţia gustului dulce şi a stimulilor sexuali. El primeşte proiecţii dopaminergice şi este strâns legat de nucleul accumbens.

5. Corpii striaţi dorsali – se activează la primirea de bani dar şi la dulciuri. Dintre aceştia, globus pallidus stâng şi putamenul drept sunt implicate in judecăţi estetice. Capul nucleului caudat se activează la vederea pachetului de ţigări de către fumători.

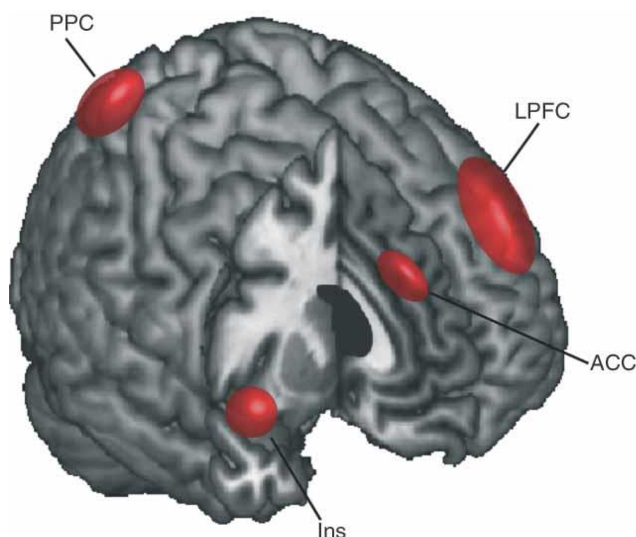
6. Cortexul cingulat anterior (vezi în figură cu albastru deschis)(zona rostrală şi ventrală sau girusul frontal median) se activează şi el ca răspuns la primirea unor recompense precum: bani, vederea pachetului de ţigări de către fumători, stimuli sexuali – cum sunt cuplurile erotice, scene romantice cu cupluri, nuditate, sau vederea unor maşini sport. Focarele epileptice din această zonă produc automatisme sexuale. Activitatea sa este afectată, de asemenea, de consumul de cocaină şi alcool, acestea conducând la o scădere a activităţii. Această zonă are ca funcţie evaluarea conştientă a semnificaţiei afective a stimulilor sau experienţelor iar stimularea sa produce senzaţia de euforie. De asemenea, partea sa superioară este implicată in judecăţi estetice.



8. De asemenea, în evaluarea semnificaţiei emoţionale a unei recompense este implicat şi cortexul cingulat posterior (aria 31) şi cortexul retrosplenial (ariile 29, 30), primul fiind activat la vederea pachetului de ţigări de către fumători (vezi în figură ariile lui Brodmann).



9. Cortexul insular median (vezi Ins în figura de jos) se activează ca răspuns la stimuli cum ar fi gustul plăcut sau atingeri plăcute – împreună cu cortexul somatosenzorial sau in timpul orgasmului la femei cât şi in judecăţi estetice.



10 Cortexul ventromedian prefrontal (ariile 11, 12) şi lateral stâng (aria 47) are rol în învăţarea expectanţei unei recompense anunţate de un stimul. El se activează ca răspuns la perceperea oricăror stimuli recompensatori, naturali sau condiţionaţi, concreţi sau abstracţi. Zona ventromediană se activează la vederea stimulilor sexuali, dar activarea scade in zona laterale în timpul orgasmului la femei. În zona ventromediană creşte activarea la vederea numelui unei mâncări preferate într-un meniu, mirosuri plăcute, gustul şi textura mâncării, ciocolată, atingeri plăcute, cocaină şi alcool, bani, succesul într-un joc video, muzică plăcută, aprobare verbală, maşini sport evaluate de bărbaţi tineri, glume, sau judecăţi estetice. La primirea unei sume de bani, activarea este localizată mai anterior celei din cazul procesării gustului, mirosului sau senzaţiilor tactile şi somatosenzoriale. De asemenea, stimulii sociali – cum ar fi întâlnirile cu persoane familiare cu care avem relaţii bune – reprezintă o recompensă iar orbitofrontalul conţine neuroni care răspund la feţe şi sunt conectaţi cu sistemul mezolimbic care contribuie la valoarea de întărire jucată de informaţia socială.

Datele anatomice indică o similaritate între ventromedianul prefrontal/orbitofrontalul median la om şi girusul orbital median al maimuţelor macaci. Studii mai recente spun că zona laterală a orbitofrontalului învaţă asociaţii între potenţiale opţiuni şi valori specifice, date fiind conexiunile ei cu cortexul inferotemporal şi hipocampus care îi permite accesul la identitatea vizuală a stimulilor, în timp ce zona ventromediană este implicată în luarea deciziilor pe baza valorii lor. Studiile realizate pe maimuţe au arătat că 59%

dintre neuronii din zona ventrolaterală prefrontală (sau orbitofrontalul lateral) procesează valoarea de recompensă a stimulilor în timp ce 17% encodează atât recompensa cât şi locaţia (informaţie spaţială) într-o manieră aditivă. Această zonă joacă rolul unui buffer al informaţiei senzoriale la nivel de cortex prefrontal, informaţie care apoi este procesată de către cortexul dorsolateral prefrontal.

Capacitatea de a discrimina între diferite recompense este importantă în selectarea celei mai valoroase în procesul de decizie. Discriminarea recompenselor este limitată de două procese – generalizarea stimulului, datorată similarităţii fizice între stimuli, şi pseudocondiţionarea, care apare prin condiţionare contextuală cu ajutorul întăririlor primare. Răspunsul dopaminei la stimuli are două componente : cea iniţială este mai expusă la generalizare şi astfel nu discriminează bine, în timp ce a doua distinge bine între stimuli. Generalizarea din prima fază apare faţă de stimuli neutrii, aversivi, stimuli care prezic în mod explicit non-recompensa şi stimuli care prezic întârzierea recompensei. Deşi generalizarea şi pseudocondiţionarea reduc discriminarea recompenselor, ele joacă un rol util în creşterea detectării potenţialelor recompense. Neuronii din zona orbitofrontală laterală răspund nu atât de compararea opţiunilor cât de învăţarea valorii acestora. Ei sunt importanţi pentru « asignarea creditului » - procesul prin care stimulii vizuali sunt asociaţi cu valoarea de recompensă în cursul învăţării asociative şi care este favorizat de conexiunile lor cu cortexul temporal care procesează stimuli vizuali. Acest proces are loc în funcţie de istoria recompenselor primite prin asociere cu alegerea unui stimul anume. La momentul primirii unei recompense, aceşti neuroni encodează alegerea ce a condus la recompensă. Ei sunt capabili inclusiv să menţină activată reprezentarea unei recompense o perioadă de timp, chiar atunci când apar distractori ce privesc alte recompense. Activarea în zona ventromediană prefrontală/orbitofrontal median corelează pozitiv cu valoarea unei decizii pe care subiectul o alege şi negativ cu valoarea unei decizii pe care subiectul o respinge, iar când are de ales între mai multe decizii, activarea acestei zone este un indicator al deciziei finale, activarea fiind ponderată de plusurile şi minusurile opţiunilor. Cu alte cuvinte, această zonă procesează şi beneficiile dar şi costurile opţiunilor, sau a respingerii unor opţiuni. Neuronii din zona laterală a sulcusului orbital median şi cortexul orbitofrontal posterior adiacent, encodează valoarea potenţialelor opţiuni (corelare « ofertă-valoare ») şi valorile opţiunilor care au fost déjà alese (corelare «alegere-

valoare »). Aceste zone sunt critice în reprezentarea valorii de recompensă a unor stimuli în vederea determinării de scopuri. Studiile efectuate de Morrison şi Salzman (2009) au relevat un fapt suprinzător – neuronii din zona orbitofrontală mediană şi laterală răspund atât la stimuli apetitivi cât şi pentru aversivi. Ei chiar au găsit neuroni care răspund atât la apetitiv cât şi la aversiv sau care prezic ambele situaţii. Acest fenomen este regăsit şi in alte zone din creier – putamenul este implicat in dragoste, dar şi in dezgust, neatractivitate şi ură, iar amigdala atât in plăcere şi atracţie cât şi in dezgust şi repulsie.

Folosind Multivoxel Pattern Analyses a datelor culese de RMN functional, McNamee, Rangel şi O'Doherty (2013) au găsit o regiune a cortexului prefrontal median ce procesează valoarea alimentelor independent de categoria din care fac parte, in timp ce ariile mai ventrale ale orbitofrontalului procesează valoarea dependentă de o categorie a respectivelor alimente. Aceste rezultate implică cortexul median prefrontal in implementarea valorii subiective şi sugerează o organizare topografică dorsală versus ventrală a procesării valorii in această zonă a creierului. Activarea în zona orbitofrontalului median corelează cu suma de bani primită, şi în general cu valoarea recompensei. Această zonă prezintă un răspuns maxim la valorile cele mai ridicate şi cele mai scăzute ale unor recompense, adică în compararea recompenselor, în evaloarea valorii relative a lor. Prin bucla talamus-corpi striaţi-cortex, alături de orbitofrontal, şi nucleul accumbens participă la evaluarea mărimii relative a recompenselor. Odată cu saţietatea consecutivă consumului unei recompense scade şi activarea la nivel de orbitofrontal median. Circuitul fronto-striat care evaluează valoarea relativă a stimulilor are o funcţionare anormală la adolescenţi, el răspunzând exagerat la recompensele cu valoarea cea mai ridicată, ceea ce conduce la un răspuns emoţional mai puternic faţă de recompense şi la comportamentele de căutare a recompenselor, specifice adolescenţei.

Precum se vede nu există un aşa numit « centru al recompensei » sau « al plăcerii » aceste procesări şi emoţiile subiective asociate lor având loc pe suprafeţe mari din creier. Circuitul recompensei este unul complex, fiind interconectat cu alte regiuni cerebrale care servesc la "colorarea" experienţei cu emoţii şi la declanşarea răspunsurilor faţă de recompense, oricare ar fi acestea – mâncare, sex sau interacţiuni sociale. De exemplu, amigdala evaluează dacă o experienţă este plăcută sau neplăcută şi dacă ea trebuie repetată sau evitată în viitor realizând conexiuni între experienţa respectivă şi diferiţi indici din mediu ; hipocampul

participă la înregistrarea în memorie a experienţei din punctul de vedere al locului şi momentului apariţiei ei ; iar partea frontală coordonează informaţiile privind valoarea, locul şi timpul pentru a determina comportamentul individului. Nucleu accumbens prin conexiunea pe care o are cu hipocampul permite informaţiei spaţiale dependente de hipocamp să influenţeze învăţarea apetitivă, în timp ce prin conexiunea sa cu amigdala permite informaţiei dependente de ea să influenţeze această învăţare. Pentru a avea loc o învăţare apetitivă deci nu este suficientă activitatea miezului accumbensului, ci modificările plastice trebuie să aibă loc simultan şi în hipocamp, amigdala bazolaterală şi cortexul orbitofrontal ventromedian.

4.3.2. Învăţarea prin pedeapsă sau condiţionarea aversivă

În condiţii de incontrolabilitate a mediului şi pericol se declanşează in creier stări subiective de frică dar şi mecanismele condiţionării aversive. Aceasta va salva datele privind situaţia respectivă (stimul condiţionat) cuplând-o cu o stare neplăcută (stimul necondiţionat), fapt ce va declanşa in viitor comportamente de evitare a ei şi a tot ce este similar cu ea. Astfel, acea situaţie va deveni un stimul semnificativ, cu relevanţă biologică importantă, care va avea un caracter prioritar in procesările viitoare.

Pentru a apare condiţionarea, căile ce transmit informaţii despre stimulul condiţionat şi cel necondiţionat trebuie să conveargă în creier. Amigdala este locul unde au loc modificări plastice în timpul condiţionării, deci aici are loc convergenţa acestor căi. Cercetările efectuate în anii ’80 în mai multe laboratoare au pus în lumină mecanismul neuroanatomic al condiţionării aversive simple. Pe scurt, frica condiţionată este mediată de transmiterea informaţiei privind stimulul condiţionat şi cel necondiţionat către amigdală, iar reacţiile de frică sunt date de outputurile ce pleacă de la amigdală către sistemele ce controlează răspunsurile comportamentale, vegetative şi endocrine situate în trunchiul cerebral. Amigdala declanşează descărcări electrice în frecvenţa gamma cu rol în cuplarea informaţiei senzoriale emoţionale cu informaţia stocată în memorie, cu răspunsul emoţional şi cu setul mental din momentul acţiunii. După expunerea la un stimul aversiv descărcările în amigdala bazolaterală ating un vârf la 30-50 min şi revin la normal după 2 ore. În această perioadă descărcările în amigdală sunt mult

mai sincronizate decât în mod normal.

Informaţia senzorială ajunge la amigdală atât printr-un circuit direct talamus-amigdală cât şi printr-unul mai lung talamus – cortex – amigdală, nucleul bazolateral al amigdalei procesând foarte rapid valoarea emoţională a informaţiei. Trebuie menţionat că in zona posterioară a talamusului se află habenula laterală care este conectată cu VTA şi participă astfel la inhibarea neuronilor dopaminergici în situaţia pierderii unei recompense. Habenula laterală este deci implicată în achiziţia unei condiţionări aversive. Căile prin care stimulul condiţionat ajunge la amigdală sunt următoarele: pentru cei auditivi, ei ajung la nucleul geniculat median din talamus, iar de acolo se despart două căi – una directă către nucleii laterali ai amigdalei, şi una care ajunge în cortexul auditiv primar din cortexul temporal, de acolo în cortexul asociativ, hipocamp şi de aici la nucleii bazolaterali ai amigdalei. Calea directă trimite informaţii privind trăsăturile simple ale sunetului, permiţând o procesare rapidă dar bazală. Cortexul auditiv asociativ şi hipocampul trimit informaţii procesate mai elaborat privind proprietăţile stimulului, identitatea sa, locaţia şi altele. În cazul stimulilor vizuali, există de asemenea o cale directă către amigdala laterală dinspre nucleii geniculaţi laterali talamici, cât şi o cale talamus – cortex (ariile vizuale V1 şi V2) hipocamp – amigdaliană bazolaterală. Şoarecii realizează mai rapid o condiţionare aversivă la stimuli auditivi decât la cei vizuali, diferenţa fiind datorată faptului că proiecţiile auditive talamus-amigdală sunt mai directe decât cele vizuale. Nucleii bazolaterali ai amigdalei sunt ţinta căilor ce poartă informaţii despre stimulul condiţionat dar sunt şi ţinta căilor ce poartă informaţii privind stimularea dureroasă. În nucleii bazolaterali unele celule răspund atât la sunete cât şi la durere. Vizionarea de imagini aversive creşte cuplarea dintre cele două amigdale.

Creşterea secreţiei de noradrenalină şi de cortizol conduce la o mai bună consolidare a memoriilor emoţionale negative, iar stimularea nervului vag conduce, de asemenea, la o creştere a performanţei mnezice prin creşterea arousal-ului dat de către amigdală. Situaţiile emoţionale iniţiază interacţiuni complexe între sistemele adrenergic şi al glucocorticoizilor care sunt coordonate de către axa HPA (hipotalamus-glandă pituitară – glande adrenale). Eliberarea de adrenalină la nivel periferic stimulează aferenţele nervului vag care proiectează în amigdală şi alte formaţiuni limbice implicate în memorare. La nivelul amigdalei bazolaterale şi a hipocampului, adrenalina creşte plasticitatea sinaptică. Gena ADRA2B este implicată în transportarea noradrenalinei.

Oamenii care posedă o mutaţie a acestei gene (aprox. 30 % din caucazieni şi 12 % din africani) au un transport mai accentuat al noradrenalinei la nivel sinaptic, proces relaţionat cu arousalul emoţional, iar aceşti oameni sunt mai predispuşi la a avea flash-back-uri după evenimente traumatizante. Acest efect este relaţionat specific cu evenimentele emoţionale şi nu afectează procesarea emoţională sau memoria propriu-zis. Contează doar dacă evenimentul provoacă emoţie – plăcută sau neplăcută – amintirile oamenilor fără semnificaţie emoţională nefiind afectate.

Studiile neuroimagistice au arătat că atât în fixarea informaţiei emoţionale, cât şi în reactualizarea ei, amigdala joacă un rol fundamental. Se pare că de stocarea pe termen mai lung a condiţionării se ocupă nucleul bazolateral dar şi cel central ale amigdalei. Cu cât stimulii au un caracter emoţional mai puternic cu atât amigdala este mai activată la encodarea lor, şi cu cât este ea mai activată la encodare, cu atât şi reactualizarea ulterioară a acelor stimuli sau evenimente este mai bună. Amigdala este deci implicată atât în enocodarea materialului, consolidarea sa, precum şi în reconsolidarea după reamintire. Stimularea amigdalei la oameni produce efecte de reamintire spontană a unor episoade autobiografice. Lezarea la maimuţe a amigdalei şi zonei mediane a polului temporal conduce la Sindromul Kluver-Bucy caracterizat printre altele prin frică exagerată şi scăderea interacţiunilor sociale. Indivizii cu Tulburare de Personalitate Antisocială (APD) prezintă o slabă condiţionare aversivă şi o slabă învăţare a comportamentelor evitative, iar studiile au evidenţiat o corelaţie negativă între volumul amigdalei şi psihopatie.

Alături de amigdală, şi cingulatul anterior rostral are un rol în condiţionarea aversivă. Alte studii au relevat că această zonă este esenţială în exprimarea fricii învăţate nu a celei înnăscute (precablate, instinctuale), pentru care esenţială este amigdala. Studiile au descoperit că cortexul cingulat anterior drept este implicat în învăţarea aversivă observaţională. Datele lor sugerează că lateralizarea emoţiilor negative este un proces evolutiv bine conservat şi implică operaţii corticale şi nu subcorticale.

Nucleului accumbens este implicat aşa cum am văzut anterior în învăţarea asocierilor stimul-valoare, nucleul accumbens modulând motivaţia atunci când ne întâlnim din nou cu stimulul respectiv. Studiile realizate pe şoareci au arătat că hărţuirea şi intimidarea prelungită conduc la frică şi retragere. Interesant este că în formarea acestor reacţii sunt implicate circuitele nervoase asociate şi cu adicţia – sistemul

dopaminergic. După expunerea timp de 10 zile la hărţuirea de către un şoarece mai mare, şoarecele victimă dezvoltă comportamente aversive puternice chiar şi la prezenţa unui şoarece nefamiliar care nu este agresiv. Aceste reacţii fobice pot dura până la 4 săptămâni. Studiile au arătat că şoarecele victimizat prezintă ulterior o alterare a sistemului dopaminergic în nucleul accumbens.

Alături de răspunsul la stimulul condiţionat (sunet, de exemplu), organismele prezintă răspunsuri şi faţă de locul în care au fost asociate sunetul şi stimulul neplăcut, de exemplu durerea. Acest fenomen se numeşte condiţionare aversivă contextuală şi necesită atât amigdala cât şi hipocampul şi orbitofrontalul. Reţelele neuronale hipocampale au capacitatea de a reprezenta secvenţe de evenimente şi locaţii care compun memoriile episodice. Conţinutul informaţiei encodate prin patternurile de activare ale acestor neuroni, include legături specifice între evenimente şi locaţiile în care au avut loc anumite experienţe, într-o manieră suprapusă. Adică hipocampul creează reprezentări episodice atât separate cât şi cuplate chiar atunci când comportamentele şi locaţiile au fost aceleaşi, dar sunt parte din episoade diferite de viaţă. Neuronii din lobul temporal median răspund într-o manieră selectivă şi abstractă la persoane şi obiecte particulare, precum actori, personaje din filme sau monumente celebre. Astfel, aceşti neuroni au fost numiţi « neuroni Jennifer Aniston » sau « celule conceptuale ». Reprezentările acestor neuroni sunt fundamentale pentru funcţii mnezice precum crearea de asocieri sau tranziţia către concepte relaţionate, ceeea ce conduce la crearea de memorii episodice.

În hipocamp s-a demonstrat fenomenul de oscilaţii duble sau cuplare intre frecvenţe, şi anume intre oscilaţiile gamma şi tetha care are loc când se reprezintă itemi multiplii intr-o succesiune ordonată. Această cuplare coordonează comunicarea dintre regiunile creierului şi este implicată atât in procese senzoriale cât şi mnezice. Informaţiile emoţionale sunt encodate în regiunile anterioare ale hipocampului care sunt puternic conectate cu amigdala spre deosebire de informaţiile neutre care sunt encodate în regiunile posterioare. Au fost identificate corelaţii negative între scorurile la chestionarele de psihopatie (APD) şi volumul jumătăţii posterioare a hipocampului, aceste caracteristici structurale conducând la deficite în achiziţia condiţionării aversive contextuale.

Alături de hipocamp, în realizarea encodării valorii afective a contextului apariţiei unui stimul este implicat şi cortexul orbitofrontal. Acesta are legături atât cu amigdala şi

corpii striaţi ventrali (nucleul accumbens), cât şi cu cortexul cingulat anterior (ariile 32, 24 şi 25), cortexul insular (aria 47/12), cortexul somatosenzorial (ariile 1, 2 şi 3), zona mediană prefrontală (aria 10), dorsolaterală prefrontală (ariile 46, 9, 9/46), câmpul frontal ocular (aria 8), sulcusul temporal mijlociu şi superior (aria 39) şi cortexul parietal (aria 40), prin aceste conexiuni jucând un rol important în conectarea stimulilor vizuali, auditivi, tactili şi gustativi cu conotaţia lor aversivă şi contextul spaţio-temporal în care ei s-au întâmplat să apară.

Prin intermediul orbitofrontalului animalele învaţă să se aştepte la un şoc electric dacă acesta a fost condiţionat cu un stimul luminos, iar la apariţia luminii, ei anticipează şocul. Întotdeauna când ne întâlnim cu un stimul nou zona orbitofrontală dreaptă (aria 45) se activează pentru a encoda acest stimul legându-l de contextul apariţiei. Cortexul orbitofrontal drept lateral şi median (ariile 11, 45) este implicat în encodarea informaţiei non-verbale în timp ce partea stângă laterală (ariile 44, 45 şi 47) în encodarea informaţiei verbale. Orbitofrontalul are deci rol în învăţarea asociativă clasică (pavloviană), atât în cea apetitivă cât şi în cea aversivă, dar realizează cele două procese în maniere diferite.

S-a constatat că la prezentarea de cuvinte negative activitatea în orbitofrontalul median şi girusul cingulat anterior creşte înainte de menstruaţie şi scade după menstruaţie în timp ce în orbitofrontalul lateral patternul e invers. În timpul ciclului se pare că stimulii emoţionali în general sunt procesaţi mai puternic de reţeaua dopaminergică. Administrarea de testosteron scade sensibilitatea la penalizare în urma deciziilor luate în teste de decizie şi creşte în schimb dependenţa de recompensă. La fel, o scădere a sensibilităţii faţă de penalizare corelează cu nivelul scăzut de cortizol, atât la femei cât şi la bărbaţi. La fel, deficite în condiţionarea aversivă apar la pacienţii cu leziuni amigdaliene şi ventromediane prefrontale, la adolescenţii cu Pathological Gambling, precum şi la pacienţii cu tulburare bipolară în faza maniacală.

4.3.3. Impactul drogurilor asupra mecanismelor de învăţare ale creierului

În viziunea lui Bechara (2005), „voinţa” ar emerge din interacţiunea a două sisteme neurale separate dar interdependente: un sistem „impulsiv” în care sunt critice

amigdala şi nucleul accumbens, structuri care declanşează semnale afective privind consecinţele imediate ale comportamentului, şi un sistem „reflectiv" în care critic este cortexul ventromedian prefrontal, care declanşează semnale afective privind consecinţele pe termen lung. Indivizii devin vulnerabili la comportamente compulsive deoarece sunt disfuncţionale procesele care le-ar permite inhibarea acţiunilor declanşate de sistemul impulsiv, din motive induse genetic sau apărute ca urmare a consumului de droguri. Studiile au relevat faptul că reţeaua formată din dorsomedianul prefrontal, dorsolateralul prefrontal şi ventrolateralul prefrontal este implicată atât în reglarea oricărui tip de emoţie – atât pozitivă cât şi negativă – cât şi în depăşirea senzaţiei de dorinţă faţă de droguri, ţigări sau mâncare. Terapiile cognitiv-comportamentale implementate în vederea renunţării la adicţii se bazează din punct de vedere neuronal pe funcţionarea acestor zone. Aceste efecte se realizează prin controlul pe care îl au aceste zone asupra corpilor striaţi ventrali, amigdalei, insulei, cortexului cingulat rostral şi subgenual, şi VTA – adică a zonelor asociate cu emoţiile şi motivaţiile apetitive. Oamenii care pot lua decizii privind alimentaţia ţinând cont atât de gustul mâncării dar şi de sănătate semnalul din zona ventromediană prrefrontală este modulat de activarea dorsolateralului prefrontal, comparativ cu cei care iau decizii ţinând cont doar de gust. În general diferenţele inter-individuale în ce priveşte deciziile impulsive pe fond de discounting reflectă diferenţe în mobilizarea cortexului prefrontal în controlul cognitiv.

Comportamentul compulsiv şi persistenţa sa se bazează pe "uzurparea" în mod patologic a mecanismelor moleculare implicate în mod normal în procesul de învăţare apetitivă, afectând mai multe sisteme mnezice declarative şi procedurale. Căutarea compulsivă a drogului şi consumul propriu-zis sunt trăsăturile definitorii ale adicţiei. În termeni teoretici, este rezonabil să caracterizăm comportamentul compulsiv ca fiind o asociere stimul-răspuns de tip obişnuiţă, în care scopul comportamentului este „scurt-circuitat", astfel încât comportamentul nu se mai află sub controlul direct al scopului. Mai degrabă, răspunsul este guvernat de o succesiune de stimuli care funcţionează ca şi întăriri condiţionate. Asemenea învăţări stimul – răspuns (obişnuiţe) apar în paralel cu învăţarea instrumentală de tip acţiune-rezultat, dar cu timpul ajung să domine output-ul comportamental. Tranziţia de la acţiuni voluntare (guvernate de consecinţele lor) spre moduri habituale de răspuns – ce caracterizează comportamentul de căutare a drogului –

reprezintă o tranziţie de la controlul cortical prefrontal spre controlul limbico-striatal al comportamentului.

Administrarea de droguri afectează semnalele dopaminergice în orbitofrontal. Se ştie că administrarea de morfină sau amfetamine produce creşterea densităţii spinilor dendritici în cortexul orbitofrontal (şi scăderea lor în zona mediană prefrontală/cingulat anterior). Aceste efecte sunt influenţate şi de activitatea hormonilor sexuali aceştia interacţionând cu dopamina. Studii recente au demonstrat rolul de comutator al memoriei ca urmare a expunerii la drog, pe care il joacă receptorii dopaminei (D1şi D2) in cadrul circuitului amigdală bazolaterală – nucleu accumbens, in funcţie de magnitudinea recompensei. Studiile realizate pe şobolani au relevat faptul că receptorii D1 sunt implicaţi în realizarea condiţionării apetitive în urma administrării de droguri opiacee la şobolani, în timp ce receptorii D2 potenţează efectul de recompensă al opiaceelor la şobolanii deja dependenţi de opiacee sau aflaţi în sevraj. Transmisia dopaminergică este potenţată de către cei doi receptori în amigdala bazolaterală (simultan cu scăderea influenţelor inhibitorii dinspre prefrontal către amigdală), acest fenomen contribuind la formarea şi amplificarea memoriilor apetitive relaţionate cu drogurile. Amigdala bazolaterală primeşte inputuri dopaminergice de la neuronii sensibili la opiacee din VTA. Stimulii care au fost asociaţi cu drogul activează circuitul care leagă amigdala de nucleul accumbens, această activare conducând la activarea de către amigdală a nervului vag şi declanşarea unui răspuns autonom de către nervul vag, care acompaniază motivaţia de consum a drogului. Oamenii care prezintă adicţie, au un răspuns autonom exagerat şi o activare exagerată a amigdalei la aceşti stimuli. Alte studii au arătat că expunerea cronică a şobolanilor la droguri opiacee (opium, morfină şi heroină) induce o stare de super-sensibilitate comportamentală (stereotipii şi hiperlocomoţie) prin creşterea sensibilităţii receptorului D2. Adicţiile se pare că sunt asociate cu un răspuns mai redus a striaţilor ventrali şi a orbitofrontalului (incluzând ventromedianul prefrontal) la procesarea recompenselor altele decât drogul. Consumul de cocaină conduce la o scădere a metabolismului în cortexul cingulat anterior şi orbitofrontal, o scădere a densităţii receptorilor D2 în aceste zone, şi o hipoactivare în sarcinile de detectarea erorilor şi control inhibitor a cingulatului anterior, girusului frontal inferior stâng (parte din orbitofrontal) şi a cortexului insular stâng. Şi consumul de alcool afectează abilitatea zonei cingulate/prefrontale mediane de a detecta erorile.

4.3.4. Extincţia şi învăţarea reversal

Pentru a se adapta la o lume in permanentă schimbare organismele trebuie să işi modifice comportamentele in funcţie de aceste schimbări. Ori, aşa cum am văzut, comportamentele sunt declanşate de sursele de recompensă şi de evitarea pierderii acestora. În mod tradiţional, in psihologie aceste lucruri sunt legate de emoţii şi aşa cum am prezentat mecanismele prin care ajungem să ne formăm condiţionări afective voi prezenta acum şi mecanismele responsabile de modificarea acestora, sau de reinvăţare. Schimbarea afectivă (affective shifting) reprezintă abilitatea de adaptare prin învăţare asociativă în situaţia în care un stimul iniţial recompensator nu mai are valoare de recompensă – proces numit extincţie; precum şi în situaţia în care valoarea de recompensă a unui stimul se transformă în pedeapsă sau invers – proces numit învăţare reversal. Unul dintre cele mai bune exemple in care ar trebui să se manifeste invăţarea reversal il constituie cazurile in care o persoană apropiată - fie părinte fie partener - ajunge să işi abuzeze copilul sau partenera. În aceste cazuri dacă invăţarea reversal nu decurge bine cel abuzat nu se poate desprinde din relaţia cu caracter ambivalent (sau ceea ce unii numesc ataşament patologic).

Învăţarea reversal a fost sugerată a exista încă din anii 70 de către Iversen şi Mishkin care studiau efectele leziunilor prefrontale asupra învăţări la maimuţe. Studii ulterioare au confirmat descoperirea acestora. Astfel, studiile pe leziuni la maimuţe au arătat că după lezarea orbitofrontalului, subiectul nu mai reacţionează normal şi nu mai învaţă din situaţia de tip non-recompensă. El răspunde comportamental chiar dacă acel comportament nu mai este recompensat. La maimuţe cu leziuni în această zonă, dacă iniţial un obiect a fost asociat cu mâncare iar ulterior nu mai este, ele continuă să răspundă ca şi cum ar fi. Neuronii din orbitofrontal au proprietatea de a inversa o asociere de tip stimul-întărire după doar o singură încercare. Ei deci sunt capabili atât de o rapidă învăţare cât şi de up-datarea şi re-învăţarea asocierii stimul-întărire. Această capacitate de re-învăţare sau învăţare de tip reversal diferenţiază activitatea orbitofrontalului de cea a amigdalei, cu care este cuplat. Grupuri diferite de neuroni din orbitofrontal răspund la detectarea unei pedepse, la îndepărtarea unei recompense prezente, la schimbarea valorii unui stimul din recompensă în neutru sau la substituirea valorii unui stimul din recompensă în pedeapsă. Graţie acestei specificităţi, creierul posedă un mecanism care-i permite re-învăţarea în

funcţie de sarcină sau de context. Aceşti neuroni nu doar schimbă vechile asocieri stimul-întărire la nivel local ci trimit şi semnale către corpii striaţi – nucleul caudat ventral şi nucleul accumbens - pentru a produce comportamente adecvate faţă de noua situaţie. În învăţarea reversal esenţială este partea ventrală a hipocampului ai căror axoni proiectează în zona ventrală şi rostrală a cortexului prefrontal. Această zonă are un rol important în procesarea recompenselor, motivaţie şi extincţie. În învăţarea reversal orbitofrontalul lateral şi girusul frontal inferior joacă roluri diferite. Astfel, în timp ce orbitofrontalul este implicat în învăţarea propriu-zisă, girusul frontal inferior este implicat în procesări precum comutări atenţionale (set shifting), dezvoltarea de strategii bazate pe reguli şi transferul de strategii. Există mecanisme distincte pentru re-învăţarea asocierilor simple 1) obiecte-recompensă şi a asocierilor pe bază de 2) reguli abstracte. În cazul primei este esenţial circuitul care leagă 1) corpii striaţi ventrali de orbitofontal şi zona mediană prefrontală, iar în cazul re-învăţării regulilor abstracte esenţială este conexiunea 2) corpilor striaţi dorsali cu zona dorsolaterală prefrontală.

Mecanismul biochimic care stă la baza învăţării reversal se bazează pe mai multe sisteme, cele mai studiate fiind cel dopaminergic şi cel serotonergic. Dezvoltarea sistemul neuronal care permite învăţarea reversal este dependentă de hormonii sexuali, mai precis de testosteron. Performanţa băieţilor în sarcini de tip reversal este mai bună decât a fetelor până la vârsta de 30 luni, apoi performanţele se egalizează. Dificultăţi în învăţarea de tip reversal apar la copiii cu ADHD, la pacienţii cu traume pe zona ventromediană prefrontală (ariile 10, 11, 12, 32 şi 24), infero-prefrontală laterală (aria 45), la cei cu Tulburare de personalitate Borderline, la cei cu Personalitate Antisocială, Tulburare exploziv intermitentă (IED), tulburări de conduită (CD), Parkinson, Demenţă fronto-temporală, la cei ce fac abuz de droguri, la cei cu tulburări anxioase şi depresive.

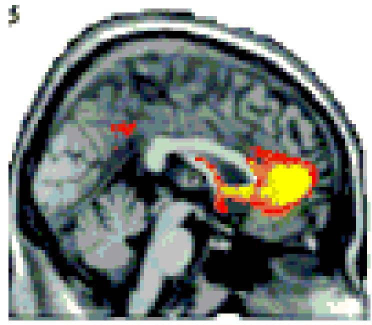
Mult mai studiată decăt invăţarea reversal este extincţia. Abilitatea de adaptare prin învăţare asociativă în situaţia în care un stimul iniţial recompensator nu mai are valoare de recompensă se numeşte extincţie. În procesul de extincţie e important de menţionat faptul că formarea noii asocieri nu şterge vechea asociere ci doar o inhibă, extincţia fiind de fapt o formă de învăţare nouă. Similar cu alte forme de învăţare, extincţia are 3 faze: achiziţie, consolidare şi reamintire. Achiziţia extincţiei este învăţarea iniţială ce apare atunci când răspunsurile condiţionate sunt reduse în timpul unei sesiuni de învăţare a extincţiei. Această fază este urmată

de una de consolidare care durează câteva ore, în care se declanşează procese moleculare care stabilizează o memorie a extincţiei pe termen lung. După această fază de consolidare, prezentarea stimulului condiţionat extinct declanşează reamintirea extincţiei, pusă în evidenţă prin răspunsul condiţionat acum mai redus la acel stimul. O amintirea slabă a extincţiei este caracterizată prin niveluri ridicate ale răspunsului condiţionat, cea ce reflectă condiţionarea iniţială faţă de stimulul respectiv. Deci extincţia este un proces activ de re-învăţare şi nu unul de ştergere a vechii memorii. Unii autori spun că ea este dependentă, în bună măsură, de neuronii imaturi din girusul dentat ai hipocampului apăruţi în procesul de neurogeneză adultă. Aceşti neuroni imaturi contribuie la învăţarea inhibitorie din timpul extincţiei (Deng şi colab., 2009).

Memoria originală poate fi recuperată, uneori în mod spontan, sau poate fi activată de expunerea la stimulul condiţionat în alt context decât cel în care a avut loc extincţia. Totuşi, această recuperare a vechii memorii nu mai apare dacă procedura de extincţie a fost aplicată şobolanilor de până în 17-20 de zile. Capacitatea de a şterge definitiv memoriile este pierdută la 23 de zile după naştere. Se cunoaşte că cortexul vizual are o perioadă critică (vezi Capitolul anterior) atunci când este sensibil la deprivare senzorială. Această perioadă critică se încheie odată cu dezvoltarea reţelei perineuronale PNN ce inconjoară neuronii. În amigdala şobolanilor, această reţea se dezvoltă între ziua 16 şi ziua 23 conducând la formarea de memorii rezistente la ştergere. Ea se manifestă în perioada de achiziţie a memoriilor iniţiale, prin protejarea memoriilor formate de inhibiţia cerebrală.

La fel ca şi condiţionarea, extincţia este distribuită de-a lungul unei reţele de structuri. Totuşi, plasticitatea relaţionată cu extincţia din fiecare structură nu joacă acelaşi rol. De exemplu, plasticitatea la nivelul amigdalei joacă rol în inhibarea expresiei de frică (răspunsul faţă de stimulul condiţionat este inhibat la mai multe niveluri de-a lungul fluxului procesării sale senzoriale) în timp ce plasticitatea din hipocamp şi cortexul frontal permite modularea contextuală a acestei inhibări. Zona ventromediană prefrontală evidenţiată în sarcinile de tip reversal este răspunzătoare şi de extincţie. Şi în cazul extincţiei unei condiţionări aversive şi a uneia apetitive – atât clasice cât şi instrumentale – este implicată alături de zona ventromediană prefrontală şi amigdala bazolaterală şi cea centrală. Un grup de neuroni din amigdala bazolaterală răspund la apariţia stimulilor condiţionaţi aversiv dar nu mai răspund după extincţie, în schimb ce un alt grup răspunde la

aceiaşi stimuli după realizarea extincţiei. Neuronii din al doilea set – neuronii extincţiei – îşi modifică descărcările înaintea neuronilor implicaţi în condiţionarea aversivă şi ambele grupuri îşi modifică activitatea înainte ca să dispară expresia comportamentală a condiţionării ceea ce arată că modificarea comportamentală post-extincţie este cauzată de o schimbare în echilibrul activităţii celor două grupuri de neuroni. În timpul trainingului de extincţie la cocaină activitatea in cortexul infralimbic suprimă comportamentul de căutare a drogului, iar inactivarea acestei zone determină comportamente de căutare a drogului. Cortexul ventromedian prefrontal (vezi în figura) acţionează « in amonte » de structurile care determină căutarea drogului – cum sunt VTA şi amigdala bazolaterală – iar nucleul accumbens poate fi un punct critic de integrare intre circuitele care promovează căutarea drogului şi cele care o inhibă – cortexul frontal.



Este esenţială legătura dintre amigdală şi zona orbitofrontală mediană posterioară/cingulatul anterior subgenual (ariile 24 şi 25), deoarece prin această conexiune se realizează consolidarea extincţiei. Aceasta înseamnă că atunci când ne vom întâlni cu stimulul şi contextul respectiv, se va actualiza ultima asociere stimul-întărire şi nu cele anterioare. Extincţia se bazează deci pe legătura dintre orbitofrontalul ventral, cortex cingulat subgenual, amigdala bazolaterală dar şi pe hipocamp.

Extincţia este specifică unui context, din acest motiv hipocampul având un rol important prin hărţile spaţiale pe care le realizează. Se ştie că cortexul orbital şi median prefrontal primeşte inputuri din zonele hipocampale precum şi de la amigdala bazolaterală, densitatea acestor proiecţii fiind maximă în porţiunile ventrale, prelimbice şi infralimbice (ariile 11, 24 şi 25). Inputurile excitatorii şi inhibitorii de la hipocamp şi amigdală converg în aceste zone iar activarea

simultană a neuronilor hipocampali şi amigdalieni amplifică activitatea din această zonă. Studiile ulterioare au arătat că neuronii de proiecţie din hipocamp ajung la neuronii amigdalieni implicaţi în învăţare aversivă dar nu şi la cei implicaţi în extincţie. La aceştia din urmă ajung proiecţii de la neuronii din cortexul prefrontal median sugerând faptul că în extincţie sunt implicate de fapt mai multe circuite, aşa cum am văzut mai sus.

Tulburările anxioase dar şi abuzul de droguri sunt cauzate de un eşec în reamintirea memoriei unei extincţii. Se ştie că dezechilibre ale activităţii în reţeaua ventromedian prefrontal – amigdală, mai specific o supra-activare amigdaliană şi o sub-activare prefrontală s-au observat la anxioşi - atât la adulţi, cât şi la copii şi adolescenţi - precum şi în studiile pe animale. Activitatea ventromedianului prefrontal prezice capacitatea de extincţie, reglarea răspunsurilor vegetative dar şi interpretarea stimulilor emoţionali ambigui într-o manieră pozitivă. O tulburare anxioasă – stresul posttraumatic – se presupune că este cauzat de un eşec în consolidarea şi reamintirea extincţiei, subiecţii cu stres posttraumatic prezentând un volum redus al ventromedianului prefrontal şi a hipocampului, dar şi o activitate crescută a amigdalei.



4.4. ***Îndrumar pentru autoverificare***

Sinteza unităţii de învăţare 4

- Comportamentul este motivat de sursele de recompensă precum şi de evitarea lucrurilor neplăcute
- Studiile neurofiziologice, farmacologice, biochimice şi imagistice au arătat interdependenţa dintre procesarea apetitivă, răspunsul emoţional consecutiv şi condiţionarea apetitivă. O componentă cheie a acestui circuit este sistemul dopaminergic mezolimbic: un set de celule nervoase cu originea în aria ventrală tegmentală (VTA) din mezencefal care trimite proiecţii în partea frontală, în special către nucleul accumbens. Aceşti neuroni din VTA comunică prin eliberarea neurotransmiţătorului dopamină

- Alte structuri implicate în condiţionarea apetitivă sunt : amigdala, corpii striaţi, hipotalamusul, pallidumul ventral, cortexul insular, cortexul cingulat anterior şi cel posterior, zona ventromediană şi ventrolaterală prefrontală
- Nu există un aşa numit « centru al recompensei » sau « al plăcerii » aceste procesări şi emoţiile subiective asociate lor având loc pe suprafeţe mari din creier. Circuitul recompensei este unul complex, fiind interconectat cu alte regiuni cerebrale care servesc la "colorarea" experienţei cu emoţii şi la declanşarea răspunsurilor faţă de recompense, oricare ar fi acestea – mâncare, sex sau interacţiuni sociale
- În condiţii de incontrolabilitate a mediului şi pericol se declanşează in creier stări subiective de frică dar şi mecanismele condiţionării aversive. Aceasta va salva datele privind situaţia respectivă (stimul condiţionat) cuplând-o cu o stare neplăcută (stimul necondiţionat), fapt ce va declanşa in viitor comportamente de evitare a ei şi a tot ce este similar cu ea
- Structurile implicate în condiţionarea aversivă sunt : amigdala, hipocampul, cortexul cingulat anterior, cortexul insular anterior, nucleul acumbens şi corpii striaţi, cortexul orbitofrontal
- Căutarea compulsivă a drogului şi consumul propriu-zis sunt trăsăturile definitorii ale adicţiei. Comportamentul compulsiv şi persistenţa sa se bazează pe "uzurparea" în mod patologic a mecanismelor moleculare implicate în mod normal în procesul de învăţare apetitivă, afectând mai multe sisteme mnezice declarative şi procedural
- Administrarea de droguri afectează semnalele dopaminergice în orbitofrontal. Se ştie că administrarea de morfină sau amfetamine produce creşterea densităţii spinilor dendritici în cortexul orbitofrontal şi scăderea lor în zona mediană prefrontală/cingulat anterior
- Schimbarea afectivă reprezintă abilitatea de adaptare prin învăţare asociativă în situaţia în care un stimul iniţial recompensator nu mai are valoare de recompensă – proces numit extincţie; precum şi în situaţia în care valoarea de recompensă a unui stimul se transformă în pedeapsă sau invers – proces numit învăţare reversal
- În procesul de extincţie formarea noii asocieri nu şterge vechea asociere ci doar o inhibă, extincţia fiind de fapt o formă de învăţare nouă
- Similar cu alte forme de învăţare, extincţia are 3 faze: achiziţie, consolidare şi reamintire
- Tulburările anxioase dar şi abuzul de droguri sunt cauzate de un eşec în reamintirea memoriei unei extincţii

Concepte şi termeni de reţinut

Condiţionare apetitivă, condiţionare aversivă, extincţie, învăţare reversal, amigdala bazolaterală, hipocamp, nucleu accumbens, corpi striaţi, cortex insular, cortex cingulat, cortex orbitofrontal, cortex ventromedian prefrontal, dopamină, receptori ai dopaminei

Teste de evaluare/autoevaluare

1. **Care sunt structurile creierului implicate în condiţionarea apetitivă :**
   a. VTA
   b. Nucleul accumbens
   c. Amigdala bazolaterală
   d. Cerebelul
   e. Cortexul cingulat anterior şi posterior
   f. Pallidumul ventral
   g. Cortexul motor
   h. Hipotalamusul
   i. Cortexul insular median
   j. Cortexul ventromedian prefrontal
   k. Cortexul orbitofrontal lateral

2. **Care sunt structurile creierului implicate în condiţionarea aversivă :**
   a. Amigdala
   b. Hipocampul
   c. Nucleul accumbens şi corpii striaţi
   d. Cortexul cingulat anterior
   e. Cortexul insular anterior
   f. Cortexul insular median
   g. Orbitofrontalul lateral

3. **Care sunt efectele pe care le exercită drogurile asupra creierului :**
   a. Administrarea de droguri afectează semnalele dopaminergice în orbitofrontal.
   b. Administrarea de morfină sau amfetamine produce creşterea densităţii spinilor dendritici în cortexul orbitofrontal şi scăderea lor în zona mediană prefrontală/cingulat anterior
   c. Drogurile cresc numărul de sinapse în cortexul frontal
   d. Administrarea de droguri scade densitatea receptorilor D2 ai dopaminei în cortexul cingulat şi cel orbitofrontal

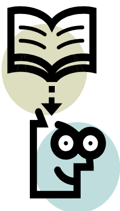
4. **Care sunt formaţiunile din creier implicate în extincţie :**
   a. Cortexul ventromedian prefrontal/cingulat subgenual
   b. Cortexul parietal
   c. Hipocampul
   d. Cele două controlează inhibitor amigdala

Bibliografie obligatorie:
Kandel, E.R. *In Search for Memory; The Emergence of a New Science of Mind*, W.W. Norton & Company, 2006
Siegel, A., Siegel, H. *Neuroscience; Pre-Test Self-Assessment and Review (4th edition)*, The McGraw-Hill Companies, 2002

Unitatea de învăţare 5

ORGANIZAREA SENZORIO-MOTORIE A CIRCUITELOR CREIERULUI

Cuprins



5.1. Obiectivele şi competenţele unităţii de învăţare

***Obiectivele unităţii de învăţare*:**

- prezentarea principalelor tipuri de învăţare acţională
- prezentarea mecanismelor implicate în învăţarea instrumentală
- prezentarea atenţiei, planificării şi luării deciziei ca şi funcţii ale creierului senzorio-motor

***Competenţele unităţii de învăţare*:**

- familiarizarea studenţilor cu modurile prin care creierul învaţă acţiunile
- înţelegerea de către studenţi a mecanismelor responsabile de învăţarea instrumentală
- înţelegerea de către studenţi a faptului că atenţia, planificarea şi luarea deciziilor de acţiune reprezintă manifestări ale învăţării instrumentale



Timpul alocat unităţii: 4 ore



5.2. **Conţinutul unităţii de învăţare**

5.2. Conţinutul unităţii de învăţare:

5.2.1. Tipuri de invăţare a acţiunilor

Datele experimentale arată că există două procese de învăţare distincte: unul orientat spre scop ce presupune învăţarea unei asocieri între un răspuns şi valoarea afectivă a rezultatului scontat (învăţare răspuns-rezultat sau stimul-răspuns-rezultat), şi unul de învăţare a deprinderilor ce presupune învăţarea asocierilor dintre stimuli (sau contexte) şi răspunsuri (învăţare stimul-răspuns).

Există o diferenţă fundamentală între sistemul deprinderilor şi sistemul ce controlează comportamentul orientat spre un scop. Să luăm exemplul evaluărilor realizate după obţinerea saţietăţii de către un şoarece care a învăţat să apese o manetă pentru a obţine mâncare. Sistemul orientat spre un scop (localizat in partea frontală) a învăţat să asocieze acţiunea de a apăsa pe manetă cu primitul mâncării şi astfel asignează o valoare apăsatului valoare egală cu valoarea mâncării – care în acest moment este una scăzută pentru că animalul este sătul. Prin contrast, sistemul deprinderilor/obiceiurilor (localizat in corpi striaţi) asignează o valoare ridicată apăsării manetei deoarece aceasta este valoarea pe care el a învăţat-o înaintea obţinerii saţietăţii.

Astfel, sistemul orientat spre un scop face permanent un up-date valorii unei acţiuni în funcţie de modificările în valoarea rezultatului ei, în timp ce sistemul deprinderilor/obiceiurilor nu face acest lucru. Pentru a face acest lucru, sistemul orientat spre scop trebuie să stocheze asocieri de tipul acţiune-rezultat şi rezultat-valoare.

Studiile sugerează faptul că creierul poate învăţa rutine acţiune-rezultat şi în circumstanţe în care nu apare un beneficiu imediat. Motivaţia de a învăţa asemenea asocieri pare a fi intrinsecă, adică nu sunt întărite de o recompensă sau pedeapsă ulterioare, ci simpla lor învăţare joacă rolul întăririi**.** În felul acesta pot fi văzute jocul copiilor şi a animalelor. Aceste rutine acţiune-rezultat sunt stocate în forma unor deprinderi ce pot fi ulterior folosite într-un nou mod sau într-un nou context. Sistemele care învaţă deprinderi sau obiceiuri fac acest lucru lent, prin încercări repetate de tipul încercare şi eroare şi sunt susceptibile la generalizări. Un obicei este de exemplu dorinţa de a fuma într-un anumit moment al zilei sau după o altă activitate, precum mâncatul. Corpii striaţi joacă un rol critic în invăţarea de acest tip. Proiecţiile neuronilor dopaminergici în această zonă realizează învăţarea valorii acţiunilor.

Avem două procese de învăţare afectivă: învăţarea unei asocieri stimul-întărire şi învăţarea instrumentală a unui răspuns operant realizat spre a aborda sau obţine o recompensă sau spre a evita sau scăpa de o pedeapsă. Deci învăţarea afectivă poate apare atât prin asocierea unui stimul cu o recompensă sau pedeapsă (condiţionare clasică) cât şi prin asocierea unei acţiuni cu o recompensă sau pedeapsă (condiţionare instrumentală). Dacă o întărire creşte probabilitatea emiterii unui răspuns cu care este asociată ea se numeşte "întărire pozitivă" sau "recompensă"; dacă scade probabilitatea emiterii unui răspuns, ea se numeşte "întărire negativă" sau "pedeapsă". De exemplu, frica este o stare emoţională ce poate fi produsă de un sunet (un stimul condiţionat) ce a fost anterior asociat cu un şoc electric (o întărire primară). O recompensă este orice lucru pe care un organism va încerca să-l obţină, iar o pedeapsă este orice lucru pe care un organism va încerca să-l evite.Valoarea asignată unei acţiuni depinde şi de 1) riscurile asociate obţinerii rezultatelor, 2) întârzierea obţinerii rezultatelor şi 3) contextul social.

5.2.1.1. Învăţarea instrumentală

Teoriile clasice ale învăţării spun că învăţarea apare ori de câte ori este asociat un stimul cu o recompensă sau pedeapsă. Dar experimentele de la începutul anilor 2000 sugerează că învăţarea apare în special atunci când este prezentă o eroare în predicţie (prediction error). Acest lucru a fost demonstrat folosind ceea ce se numeşte o "procedură de blocare". În această procedură, un animal mai întâi învaţă prin încercări repetate, că un stimul A (un clopoţel) este întotdeauna urmat de o recompensă (un suc de fructe). După o vreme, animalul va linge orificiul unde curge sucul ori de câte ori va auzi clopoţelul, anticipând apariţia sucului. Dacă apoi animalul va vedea o lumină colorată (stimulul X) împreună cu sunetul clopoţelului înaintea administrării sucului, ne-am putea aştepta că el va învăţa să asocieze lumina cu sucul, şi va linge orificiul dacă va vedea doar lumina. Dar acest lucru nu se întâmplă deoarece sucul deja este complet prezis de către clopoţel, deci nu există nici o eroare de predicţie şi animalul nu trebuie să mai înveţe asocierea dintre lumină şi suc. Autorii menţionaţi au înregistrat activitatea neuronilor dopaminergici din aria ventrală tegmentală (VTA) în timpul acestui tip de învăţare, şi au observat că apariţia stimulului A a activat aceşti neuroni, asocierea de tip AX de asemenea, dar când a apărut doar stimulul X, ei nu s-au activat. Prin contrast, dacă un alt stimul B (o altă lumină colorată) nu a fost asociat cu sucul, dar el în asociere cu un fluierat (stimulul Y) anticipează sucul, animalul va învăţa chiar în absenţa stimulului B că Y prezice recompensa, deoarece B nu prezice nici o recompensă iar când cei doi stimuli apar împreună nu există nici o eroare de predicţie. După acest training, neuronii dopaminergici sunt puternic activaţi de apariţia stimulului Y. Deci, aceşti neuroni par să înveţe asocierea stimul-recompensă iar răspunsul lor se conformează regulii predicţiei erorii.

Neuronii dopaminergici din mezencefal encodează eroarea în predicţie reprezentându-şi în fiecare moment diferenţa dintre valoarea recompensei primite şi valoarea aşteptată. O recompensă care are exact aceeaşi valoare ca şi cea aşteptată nu produce nici un răspuns din partea acestor neuroni. Însă atunci când valoarea ei este mai mică decât cea aşteptată aceşti neuroni sunt inhibaţi sau activaţi, prin comparaţie cu starea lor de dinaintea recompensei şi cu răspunsul lor la mărimea recompensei care era valabilă pentru majoritatea cazurilor.

Stimulii sau acţiunile induc predicţii sau expectanţe

privind probabilitatea apariţiei unei recompense consecutive lor. Discrepanţa dintre expectanţa recompensei şi rezultatul propriu-zis este reprezentată cantitativ ca « eroare în predicţie » iar gradul cu care expectanţa este revizuită este dat de produsul dintre eroarea în predicţie şi « rata învăţării ». Rata învăţării reprezintă valoarea aşteptată în momentul actual şi depinde de nivelul de cunoştinţe despre mediu – în situaţie de incertitudine noua informaţie este mai valoroasă. Noile informaţii (Expectanţa Revizuită = Eroare în predicţie x Rata învăţării) au un impact mai mare asupra expectanţelor viitoare datorită incertitudinii privind mediul. Noua expectanţă revizuită este o funcţie a expectanţei la momentul prezent şi produsul dintre eroarea în predicţie şi rata învăţării.

Acest gen de funcţionare este explicat de teoriile atenţionale ale învăţării care spun că eroarea generată într-un proces de asociere stimul-recompensă influenţează învăţarea predictivă în mod indirect îndreptând atenţia către asocierea care are loc ulterior între stimul şi recompensă. Aşa cum am mai arătat, atenţia depinde de incertitudinea unei întăriri, iar învăţarea depinde de atenţie. Într-o situaţie reală, incertitudinea unui animal privind recompensarea unei acţiuni, sau valoarea de recompensă a unui eveniment, înseamnă o insuficientă informaţie pe baza căreia să facă o predicţie acurată – deci el va acorda mai multă atenţie rezultatului acelei acţiuni. Deci « atenţia » înseamnă eroare în predicţie sau predicţie în curs de verificare ; după verificare devine învăţată şi dictează comportamentul ca şi convingere sau rutină.

La nivelul corpilor striaţi există un sistem de monitorizare care evaluează atât semnalele externe cât şi pe cele interne care apar în urma acţiunilor voluntare. Din aceste informaţii, acest sistem ne poate prezice dacă evenimentele aflate în desfăşurare vor avea succes sau nu. După procesarea unei erori în predicţie are loc o descărcare fazică a dopaminei similară cu cea declanşată de apariţia unui stimul care anunţă o posibilă recompensă şi acelaşi sistem care semnalează eroarea în predicţie/orientarea către nou evaluează incertitudinea primirii unei recompense.

Atunci când sistemul îşi revizuieşte predicţia în sens pozitiv, el induce o creştere a activităţii în sistemul dopaminergic mezencefalic, iar când sistemul îşi revizuieşte predicţia în sens negativ, el induce o scădere a activităţii în sistemul dopaminergic mezencefalic. Eroarea în predicţie pozitivă şi negativă sunt encodate în regiuni diferite din corpii striaţi. Atunci când are loc o scădere a activităţii dopaminergice mezencefalice se generează un semnal de

eroare negativă în predicţie numit ERN (şi măsurabil prin ERPs la nivelul cortexului cingulat anterior/zonei dorsomediane prefrontale) care este produs de dezinhibarea dendritelor apicale ale neuronilor dopaminergici din cortexul cingulat anterior (deci creşte dopamina în medianul prefrontal) şi care semnifică faptul că evenimentele sunt mai nefavorabile decât aşteptările. Rezultatele nefavorabile neaşteptate generează un ERN mai mare decât cele aşteptate. Sistemul tinde să prezică recompense şi non-recompense iar non-recompensa, în condiţia în care e aşteptată, generează un ERN mai mic pentru că este congruentă cu predicţiile sistemului. Prin contrast, non-recompensa apărută în situaţia aşteptării unei recompense declanşează un ERN mai mare pentru că ea este incongruentă cu predicţiile sistemului.

De asemenea, studii electrofiziologice au relevat declanşarea potenţialului EP (o componentă în unde alfa prin comparaţie cu ERN care este o componentă în unde theta) în zona mediană prefrontală/cingulat anterior în situaţia în care subiecţii primeau o recompensă neaşteptată sau realizau o alegere riscantă într-o sarcină de tip Gambling dar aşteptările negative le erau contrazise (nu primeau penalizarea scontată). O asemenea activare apare şi când preţul unui produs dezirabil este mai mic decât cel scontat, activarea fiind un predictor al deciziei ulterioare de a cumpăra acel produs. Aşa cum spuneam, când evenimentele sunt mai favorabile decât aşteptările are loc o creştere a activităţii dopaminergice mezencefalice ce generează un semnal de eroare pozitivă în predicţie numit EP (măsurabil prin ERPs tot la nivelul cingulatului anterior/zonei mediane prefrontale). EP se asociază cu activarea cingulatului anterior dorsal, a cortexului insular anterior, cortexului orbitofrontal, a nucleului accumbens şi a putamenului, dar şi a substanţei negre şi a amigdalei. Putamenul şi nucleul caudat se ştie că procesează eficienţa unei acţiuni.

Ca să rezumăm, eroarea în predicţie apare atunci când ne aşteptăm la o anumită secvenţă de tip "acţiune-timp-recompensă/pedeapsă" sau "stimul – timp – recompensă/pedeapsă" şi apare o încălcare a ei – adică nu se întâmplă ce ne aşteptam să se întâmple, conform regulii anterioare. Eroarea în predicţie poate fi negativă – atunci când are loc 1) omisiunea recompensei la finalul secvenţei, sau 2) recompensa este diminuată, sau poate fi pozitivă – atunci când are loc 1) omisiunea pedepsei la finalul unei secvenţe, 2) pedeapsa este înlocuită cu recompensă, sau 3) în cazul unei secvenţe cu recompensă la final, ea este mai mare decât fusese anterior.

Studii ulterioare au arătat faptul că eroarea în predicţie apare şi în cazul învăţării fictive, ea calculând diferenţa dintre rezultatul obţinut şi cel care ar fi putut fi obţinut dacă am fi luat o altă decizie – deci apare un semnal de învăţare asociat cu acţiunea care nu a fost implementată. Această « eroare fictivă » este importantă în decizia privind investiţiile ulterioare şi apare la nivelul corpilor striaţi.

În concluzie, circuitul învăţării instrumentale realizează cuplări informaţionale de tip acţiune – timp – recompensă/pedeapsă şi stimul – timp – recompensă/pedeapsă, adică ceea ce se numeşte "învăţare probabilistică". Cu alte cuvinte el învaţă 1) care este probabilitatea ca o acţiune proprie/sau una observată să fie recompensată sau penalizată, 2) după cât timp de la acţiune apare recompensa/pedeapsa şi 3) cât de mare este aceasta. De asemenea, învaţă şi 4) care este probabilitatea ca un stimul (visual, auditiv, contextual, etc) să fie urmat de o recompensă/pedeapsă, 5) după cât timp, şi 6) cât de mare este recompensa/pedeapsa. Eroarea în predicţie (atât cea negativă cât şi cea pozitivă) este realizată de componenta fazică dopaminergică. Neuronii dopaminergici encodează valoarea motivaţională şi se activează când ne apropiem de un stimul declanşând expectanţe, evaluează şi învaţă valoarea acţiunilor (inclusiv îşi revizuiesc expectanţele), declanşează abordarea/căutarea ulterioară a celor cărora le-a asignat valoare mare şi evitarea celor cărora le-a asignat valoare mică, şi pregătesc acţiuni în avans în funcţie de expectanţe.

5.2.2. Funcţiile creierului senzorio-motor : atenţie, planificare şi luarea deciziilor

Datele din neuroştiinţe sugerează că întregul cortex poate fi văzut ca având atât funcţii senzoriale cât şi motorii, doar că ariile tradiţionale « motorii » joacă un rol specific în realizarea mişcărilor. Unii autori consideră că există suficiente dovezi că procesul numit "percepţie" reprezintă de fapt o activare a programelor motorii. Percepţia a ceva este însoţită de sentimentul a ceea ce putem face cu acel ceva, sau în relaţie cu acel ceva. Astfel, apa ne permite să o bem, să înotăm în ea, să plutim pe ea, o piatră ne permite să o aruncăm sau să zdrobim cu ea ceva. Un lucru este perceput atunci când este activat un program motor adecvat. Şi invers, felul în care ne mişcăm mâna sau piciorul .modelează felul în care percepem, gândim sau ne amintim informaţii. În sprijinul acestei idei stau

studiile imagistice privind zonele implicate în categorizare. Astfel, s-a observat că reactualizarea informaţiei privind atribute specifice ale obiectelor activează regiuni cerebrale situate lângă ariile ce mediază percepţia acestor atribute iar informaţia privind funcţia obiectelor, necesară în recunoaşterea instrumentelor, uneltelor, şi denumirea lor, este de fapt informaţie despre patternuri ale perceperii vizuale a mişcării obiectelor şi patternuri ale mişcărilor motorii pe care le efectuăm cu acele obiecte. Încă din copilărie dezvoltarea minţii se realizează prin acţiuni, prin mişcare. Ce numim « minte » se pare că este in bună măsură o reflectare a acţiunilor.

Este rezonabil să considerăm că reprezentarea conştientă a Sinelui constă în reprezentarea interacţiunilor cauzale dintre corp şi mediul extern. Cu cât un organism realizează predicţii mai acurate şi rapide ale acestor interacţiuni cu atât el este mai favorizat în supravieţuire şi reproducere. Soluţia pe care a găsit-o natura în a rezolva problema predicţiei este aceea a evoluţiei prin modificarea programelor motorii de către informaţia senzorială. Valoarea unui impact senzorial este cu atât mai mare cu cât el poate semnala aspecte relevante pentru organism şi relaţii cauzale între evenimente. Pentru a realiza acest lucru sistemul necesită prezenţa unor neuroni interpuşi între sistemele receptoare şi cele motorii care să fie capabili să găsească şi să stocheze aceste regularităţi ale mediului. În sistemul nervos testarea expectanţelor reprezintă cheia probării şi revizuirii reprezentărilor iar plasticitatea sistemelor predictive permite învăţarea pe bază de încercare şi eroare.

La ce foloseşte creierul informaţiile pe care le stochează? Este rezonabil să afirmă că pentru a se adapta la mediu iar modul fundamental prin care se realizează această adaptare este ghicirea viitorului. Creierul incearcă in orice moment al stării de veghe să facă predicţii privind ce ar putea să se intâmple in situaţia prezentă sau in viitorul mai mult sau mai puţin apropiat. Probabil de aceea au succes horoscoapele, ele ajutând creierul in demersul său de predicţie a viitorului. Creierul este o maşină de creare a unor stări viitoare virtuale, iar funcţia sa de generare de expectanţe privind apariţia unor stimuli senzoriali sau rezultate ale unor acţiuni declanşate anterior, noi o numim în mod tradiţional „atenţie". Prin atenţie creierul generează predicţii şi îşi sincronizează acţiunile cu modificările din mediu, ceea ce conduce la creşterea performanţei şi succesul comportamentelor orientate spre un scop.

Se ştie că atenţia depinde de incertitudinea unei

întăriri, iar învăţarea depinde de atenţie. Într-o situaţie reală, incertitudinea unui individ privind recompensarea unei acţiuni înseamnă o insuficientă informaţie pe baza căreia să facă o predicţie acurată – deci el va acorda mai multă atenţie rezultatului acelei acţiuni. În situaţia în care trebuie să luăm o decizie în condiţii de incertitudine, creierul se angajează în calcule privind probabilitatea de asociere între secvenţe de stimuli sau acţiuni şi recompense sau penalizări. Pentru aceste operaţii, este recrutată o vastă retea formată din zona prefrontală mediană/cingulatul anterior dorsal (ariile 9, 8, 6, 32), girusul frontal mijlociu stâng (ariile 10, 9, 46), girusul frontal inferior drept (ariile 45, 44, 47), lobulul parietal inferior drept (aria 40), cingulatul posterior (ariile 23, 31), sulcusul intraparietal (aria 7), cortexul insular şi corpii striaţi. Activarea în această reţea creşte ajungând maximă atunci când există evidenţe egale de apariţie între două alternative şi deci incertitudinea e maximă.

În general zonele cortexului prefrontal lateral reprezintă legătura dintre mediu şi acţiuni în timpul derulării acestora în condiţii de incertitudine dar cortexul dorsolateralul prefrontal prin conexiune cu cel parietal realizează evaluarea probabilităţilor in schimb ce zona orbitofrontală laterală prin conexiune cu cortexul insular şi corpii striaţi este răspunzătoare de procesele numite in mod tradiţional « motivaţional-emoţionale » asociate cu incertitudinea. De regulă, există 4 funcţii cognitive care sunt manipulate într-o sarcină de incertitudine: 1) „atenţia" este divizată pe mai multe aspecte ale situaţiei sau stimulului, 2) aceste aspecte precum şi strategiile de răspuns sunt menţinute on-line în „memoria de lucru", 3) este anticipată apariţia unui stimul sau semnal, şi 4) răspunsul adecvat este selectat în funcţie de acest stimul sau semnal. Aceste procese se realizează printr-o reţea ce uneşte cortexul prefrontal cu lobul parietal inferior drept. Dacă această activitatea este eficientă avem ce se numeşte „atenţie focusată" iar dacă nu este eficientă apare fenomenul numit „distractibilitate", care apare de multe ori pe fond de supraîncărcare sau oboseală. Primul este relaţionat cu o performanţă mai bună şi constantă, iar al doilea cu o performanţă fluctuantă, timp de reacţie mai lungi, şi aşa-numitele ,,lapses of attention".

În mod tradiţional reţeaua formată din sulcusul intraparietal (aria 7), lobulul parietal superior (aria 7), regiunea motorie suplimentară şi cea pre-suplimentară (ariile 9, 8, 6), câmpul frontal ocular (aria 8) şi girusul frontal mijlociu drept (ariile 9, 10, 46) este denumită "reţeaua atenţională dorsală". Ea este implicată în activităţi de căutare

vizuală, urmărire cu privirea, memorie de lucru, aşteptarea unui stimul, monitorizarea mediului şi comportamentului, verificarea similarităţii cu scopul/ţinta, precum şi în reamintirea intenţionată a unei informaţii în funcţie de scopul acţiunii. Procesarea descendentă a ţintelor care sunt căutate după criterii menţinute activate în memoria de lucru este realizată tot de această reţea dorsală şi tot ea se ocupă şi de delimitarea figurilor de fond. Alături de structurile menţionate, trebuie amintit şi cingulatul posterior dorsal care este conectat cu această reţea dorsală şi este implicat in aşa-numitul “controlul atenţional” el menţinând un câmp atenţional cât mai larg în timpul sarcinilor de atenţie.

Însă una dintre concluziile studiilor imagistice din ultimii 10 de ani este că focusarea câteva secunde asupra unei informaţii din memorie poate fi numită la fel de bine “atenţie susţinută” cât şi “memorie de lucru”. Acelaşi sistem neuronal important pentru memoria de lucru este important şi pentru atenţia susţinută, iar diferenţele individuale la nivelul memoriei de lucru corespund cu diferenţele la nivelul atenţiei susţinute. Spus cu alte cuvinte, aceleaşi sisteme care ne ajută să ne fixăm atenţia asupra unui stimul din mediu ignorând altele ne ajută să menţinem activată în memoria de lucru o informaţie.

Încă din anii 80 se ştie că lobii frontali sunt implicaţi în activitatea de planificare, pacienţii cu traume ale lobului frontal stâng având afectată performanţa în sarcina Turnul din Londra şi, in general, lezarea zonelor dorsolaterale prefrontale conduce la o performanţă slabă în toate sarcinile sau activităţile ce cuprind aspecte temporale. Turnul din Londra şi Turnul din Hanoi sunt două dintre probele neuropsihologice ce vizează planificarea ca şi funcţie executivă. Studiile imagistice ulterioare au relevat că pentru rezolvarea Turnului din Londra este necesară activarea zonei frontopolare (aria 10), girusului frontal mijlociu (aria 10/9/46) şi a zonei 9/46 confirmând datele oferite de studiile pe leziuni.

Legând aceste date de ceea ce spuneam anterior, putem concluziona că lobul prefrontal are rolul de a creea o lume virtuală prin manipularea reprezentărilor interne independente de mediul prezent. El are abilitatea de a întări semnalele care ghidează fluxul informaţional, activând şi inhibând selectiv reprezentări specifice şi căi neuronale în diverse părţi din creier, având mai degrabă un rol modulator. Această abilitate este ceea ce noi experienţiem ca fiind atenţie, memorie de lucru, şi planificare/rezolvare de probleme. Informaţiile sunt stocate in cortexurile senzoriale şi motorii în zonele posterioare ale creierului – temporale, parietale şi occipital şi

există câteva circuite de tip buclă recurentă ce leagă prin activarea lor zona prefrontală cu cortexul inferotemporal (atunci când se procesează obiecte), cu cortexul parietal (atunci când se procesează locaţii şi mişcări) şi cu lobul temporal median. Conform cu ipoteza senzorio-motorie a creierului, acest mecanism de simulare/anticipare a comportamentului permite ca activitatea perceptivă generată de el să servească ca şi stimul pentru un nou răspuns comportamental, cuplând percepţii simulate şi răspunsuri simulate în lanţuri cauzale. Prin simularea interacţiunii cu mediul, un organism poate evalua nu doar un singur răspuns ci întregi cursuri de acţiune, supunându-le unui test virtual, înaintea celui real, posibil periculos.

În mod tradiţional luarea deciziilor este considerat un proces separat de planificarea acţiunilor. Totuşi, studii neurofiziologice recente sugerează că planuri potenţiale de acţiune în vederea atingerii unor ţinte multiple, sunt reprezentate în mod simultan într-o serie de zone motorii ale cortexului, iar alegerea ţintei – sau „decizia" - implică acelaşi mecanism cerebral cu pregătirea acţiunilor, cele două funcţionând într-o manieră integrată. Creierul uman (ca şi al primatelor) conţine câteva circuite motorii care contribuie la declanşarea acţiunilor iar aceste circuite converg în cortexul motor primar M1 (aria 4 a lui Broadman), care reprezintă „calea finală comună" a acţiunii voluntare. Un circuit ajunge la M1 din zona pre-motorie suplimentară, care la rândul ei primeşte inputuri de la corpii striaţi şi cortexul prefrontal. Aria pre-motorie suplimentară este deci parte dintr-o reţea extinsă ce include cortexul premotor, cingulatul anterior şi frontopolarul. Valoarea privind diverse variante de acţiune este reprezentată în zona motorie suplimentară/cortex cingulat anterior. În timpul deciziilor acţionale, semnalul privind valoarea acţiunii este encodat în regiunile din creier implicate în generarea mişcării, sugerând că luarea deciziei şi formarea unei acţiuni au acelaşi nivel de organizare în creier. Un al doilea circuit care converge în M1 joacă un rol în ghidarea acţiunilor imediate în funcţie de stimulii din mediu – cum ar fi apucarea unui obiect. Informaţia din cortexurile senzoriale primare (vizual şi auditiv) sunt trimise în lobul parietal care le trimite în cortexul premotor care proiectează în M1. Acest circuit intervine şi în sarcini de decizie când trebuie ales pe loc între alternative prezente. Neuronii din sulcusul lateral intraparietal encodează rezultatul unor asemenea decizii din trecut şi participă la decizie pe baza acestei istorii.

Deci acţiunile voluntare sunt o formă de luare a deciziilor. Deciziile care presupun asocierea unui stimul cu un

răspuns nu necesită un mecanism decizional independent ci se realizează prin mecanisme care acumulează informaţiile senzoriale şi planifică acţiunile motorii cu localizare în cortexul parietal posterior. Deşi este tentant să facem asumpţia existenţei unor anume părţi autonome a creierului care să execute simularea mentală a comportamentelor în vederea pregătirii lor şi a unui agent decizional care să realizeze monitorizarea desfăşurării lor, coordonând pentru aceasta diverse structuri existente la nivel « inferior », datele experimentale nu susţin această asumpţie.



5.3. ***Îndrumar pentru autoverificare***

Sinteza unităţii de învăţare 5

- Există două procese de învăţare distincte: unul orientat spre scop ce presupune învăţarea unei asocieri între un răspuns şi valoarea afectivă a rezultatului scontat (învăţare răspuns-rezultat sau stimul-răspuns-rezultat), şi unul de învăţare a deprinderilor ce presupune învăţarea asocierilor dintre stimuli (sau contexte) şi răspunsuri (învăţare stimul-răspuns)
- Creierul poate învăţa rutine acţiune-rezultat şi în circumstanţe în care nu apare un beneficiu imediat. În felul acesta pot fi văzute jocul copiilor şi a animalelor
- Experimentele de la începutul anilor 2000 sugerează că învăţarea apare în special atunci când este prezentă o eroare în predicţie (prediction error)
- Neuronii dopaminergici din mezencefal encodează eroarea în predicţie reprezentându-şi în fiecare moment diferenţa dintre valoarea recompensei primite şi valoarea aşteptată
- Atunci când sistemul îşi revizuieşte predicţia în sens pozitiv, el induce o creştere a activităţii în sistemul dopaminergic mezencefalic, iar când sistemul îşi revizuieşte predicţia în sens negativ, el induce o scădere a activităţii în sistemul dopaminergic mezencefalic
- Datele din neuroştiinţe sugerează că întregul cortex poate fi văzut ca având atât funcţii senzoriale cât şi motorii, doar că ariile tradiţionale « motorii » joacă un rol specific în realizarea mişcărilor
- Creierul este o maşină de creare a unor stări viitoare virtuale, iar funcţia sa de generare de expectanţe privind apariţia unor stimuli senzoriali sau rezultate ale unor acţiuni declanşate anterior, noi o numim în mod tradiţional „atenţie”

- Acelaşi sistem neuronal important pentru memoria de lucru este important şi pentru atenţia susţinută, iar diferenţele individuale la nivelul memoriei de lucru corespund cu diferenţele la nivelul atenţiei susţinute
- În mod tradiţional luarea deciziilor este considerat un proces separat de planificarea acţiunilor. Totuşi, studii neurofiziologice recente sugerează că planuri potenţiale de acţiune în vederea atingerii unor ţinte multiple, sunt reprezentate în mod simultan într-o serie de zone motorii ale cortexului, iar alegerea ţintei – sau „decizia" - implică acelaşi mecanism cerebral cu pregătirea acţiunilor

Concepte şi termeni de reţinut

Învăţare instrumenatală, eroare în predicţie, ERN, sistem dopaminergic mezencefalic, creier senzorio-motor, cortex motor primar M1, memorie de lucru

Teste de evaluare/autoevaluare

1. **Care sunt procesele de învăţare acţională:**
   a. unul orientat spre scop ce presupune învăţarea unei asocieri între un răspuns şi valoarea afectivă a rezultatului scontat (învăţare răspuns-rezultat sau stimul-răspuns-rezultat)
   b. unul de învăţare a deprinderilor ce presupune învăţarea asocierilor dintre stimuli (sau contexte) şi răspunsuri (învăţare stimul-răspuns)
   c. învăţarea limbajului
   d. creierul poate învăţa rutine acţiune-rezultat şi în circumstanţe în care nu apare un beneficiu imediat - jocul copiilor şi a animalelor

2. **Ce învăţăm prin învăţarea instrumentală:**
   a. care este probabilitatea ca o acţiune proprie/sau una observată să fie recompensată sau penalizată
   b. după cât timp de la acţiune apare recompensa/pedeapsa
   c. cât de mare este aceasta
   d. care este probabilitatea ca un stimul (visual, auditiv, contextual, etc) să fie urmat de o recompensă/pedeapsă
   e. după cât timp
   f. cât de mare este recompensa/pedeapsa

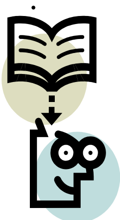
3. **Ce funcţii cognitive ale creierului senzorio-motor sunt implicate în starea de incertitudine:**
   a. „atenţia" este divizată pe mai multe aspecte ale situaţiei sau stimulului
   b. aceste aspecte precum şi strategiile de răspuns sunt menţinute on-line în „memoria de lucru"
   c. este anticipată apariţia unui stimul sau semnal
   d. este anticipată dimensiunea stimulului
   e. răspunsul adecvat este selectat în funcţie de acest stimul sau semnal

Bibliografie obligatorie:
Siegel, A., Siegel, H. (2002) *Neuroscience; Pre-Test Self-Assessment and Review (4th edition),* The McGraw-Hill Companies

Unitatea de învăţare 6

CREIERUL SOCIAL

Cuprins



6.1. Obiectivele şi competenţele unităţii de învăţare

***Obiectivele unităţii de învăţare*:**

- prezentarea sistemului neuronilor-oglindă
- prezentarea rolului neuronilor-oglindă în învăţarea prin imitare
- prezentarea rolului neuronilor-oglindă în abilitatea de înţelegere a comportamentului altora
- prezentarea rolului neuronilor-oglindă şi a neuronilor Von Economo în empatie
- prezentarea rolului neuronilor-oglindă în predicţia comportamentului altor persoane
- prezentarea mecanismelor creierului implicate în cooperare şi în evaluarea intenţiei în realizarea unui comportament
- prezentarea creierului social şi a rolului său în realizarea judecăţilor morale

***Competenţele unităţii de învăţare*:**

- familiarizarea studenţilor cu sistemul neuronilor-oglindă şi a neuronilor Von Economo
- înţelegerea de către studenţi a rolului neuronilor-oglindă în învăţarea prin imitare, în înţelegerea comportamentului altor persoane şi în predicţia comportamentului altei personae
- înţelegerea de către studenţi a rolului neuronilor-oglindă împreună cu neuronii Von Economo în empatie
- înţelegerea de către studenţi a rolului mecanismelor creierului în realizarea judecăţilor morale, în evaluarea intenţionalităţii comportamentelor şi în realizarea cooperării între oameni



Timpul alocat unităţii: 3 ore



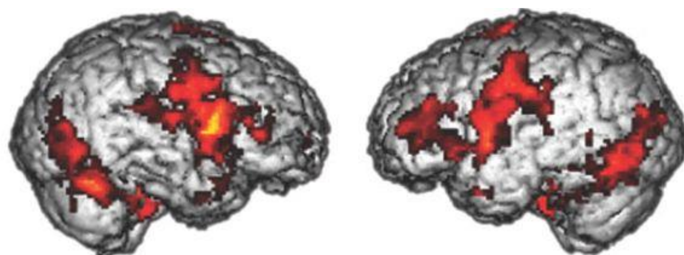
6.2. **Conţinutul unităţii de învăţare**

6.2.1. Neuronii-oglindă

În capitolul anterior am vorbit despre creierul senzorio-motor şi despre tipuri de invăţare a acţiunilor. Imitarea unor comportamente este în mod clar o formă majoră de integrare senzorio-motorie, în relaţie cu acţiunile altora.

La mijlocul anilor ’90 a fost descoperit la maimuţe un tip particular de neuroni care se descarcă atunci când animalul execută o mişcare orientată spre un scop, dar şi atunci când el observă un alt animal realizând aceeaşi mişcare. Aceşti neuroni au fost denumiţi « neuroni-oglindă ». La maimuţele macaci, se ştia că există un grup de neuroni numiţi « canonici » - situaţi în cortexul premotor ventral (sau aria F5 a creierului de maimuţă) – care sunt activi atunci când maimuţa apucă un obiect. Dar, în aceeaşi zonă au fost descoperiţi şi neuroni care au fost numiţi « oglindă » care se descarcă şi atunci când maimuţa observă o altă maimuţă apucând un obiect, dar şi când apucă ea obiectul. Studii ulterioare au remarcat că activarea apare în cortexul premotor ventral şi girusul frontal inferior atunci când maimuţele imită gesturi ale altei maimuţe, şi în cortexul premotor dorsal – dar şi cortexul intraparietal, operculum parietal şi sulcusul temporal superior – atunci când maimuţele observă gesturile alteia. S-a sugerat că în creierul uman, zonei F5 de la maimuţe îi corespunde aria 44 (sau aria lui Broca). Dată localizarea sa anatomică, este important să deducem funcţiile acestor neuroni-oglindă. Proximitatea sistemelor fronto-parietale care asigură diverse forme ale integrării senzorio-motorii (apucarea şi orientarea în spaţiul peri-personal precum şi mişcările defensive) sugerează că natura acţiunilor encodate de către ei este conectată cu integrarea senzorio-motorie.

Studiile de la începutul anilor 2000 au confirmat existenţa unui « sistem de neuroni oglindă » (SNO) şi la oameni, localizat în doua regiuni: partea caudală a girusului frontal inferior şi zona premotoare adiacentă (ariile 44 şi 6), precum şi partea rostrală a lobulului parietal inferior (aria 40)(vezi figura).



Aceste studii au confirmat că zona ariei 44 de la om este omoloaga ariei F5 de la maimuţe, iar la om aria 44 este parte din SNO. Date ulterioare au indicat faptul că, împreună cu aria 44, lobulul parietal inferior (aria 40) şi sulcusul temporal superior (39) alcătuiesc o reţea neuronală implicată în înţelegerea acţiunilor altor persoane. Această reţea se activează atunci când subiecţii observă mişcarea mâinilor altuia într-o activitate, dar mai ales atunci când trebuie să o imite. Studii mai recente folosind electrozi implantaţi la pacienţi care observă expresii faciale şi mişcări de apucare cu mâna dar le şi executau, au relevat şi alte zone din creierul uman care prezintă neuroni-oglindă : cortexul cingulat anterior, aria motorie suplimentară (aria 6), hipocampul şi amigdala. Astfel, dintre cei 68 de neuroni detectaţi, 33 se descărcau atât în observare cât şi în execuţia acelor miscări sau expresii faciale.

Zona sulcusului temporal superior (STS)(aria 39, vezi figura) nu conţine propriu-zis neuroni oglindă, dar ea furnizează o descriere vizuală a acţiunii fiind critică în procesul de imitare.



Diverse studii au indicat faptul că STS este o zonă implicată în procesarea mişcării biologice (ale mâinilor, buzelor sau a mişcării animalelor) precum şi în stocarea

informaţiei despre mişcare. STS este implicată în percepţia mişcării biologice, ea primind informaţii de la ambele circuite vizuale – ventrale şi dorsale – realizând o interfaţă între percepţie în vederea identificării stimulului şi percepţie spre acţiune. STS se activează atunci când observăm mişcare biologică, corpuri aflate în mişcare sau mişcări ale unor părţi din corpuri, ale gurii (sau auzul vorbirii), dar şi de imagini statice ale feţelor sau animalelor, în special atunci când ne uităm la direcţia privirii, când ne amintim despre numele unor fiinţe sau facem alte judecăţi privind fiinţe. De asemenea, orice modificare ce apare într-o modalitate senzorială activează STS dar şi învăţarea unor patternuri de mişcări predictibile. Studiile folosind Diffusion Tensor Imaging (DTI)(tehnică înrudită cu RMN funcţional ce evidenţiază funcţionarea unei întregi reţele neuronale pe baza urmăririi axonilor) au relevat două tracturi nervoase: unul care conectează STS cu cortexul parietal inferior şi unul care conectează cortexul parietal inferior cu cortexul frontal inferior (ariile 45, 44).

6.2.2. Neuronii-oglindă şi invăţarea prin imitare a comportamentelor

SNO se pare că este un sistem implicat în învăţarea instrumentală motorie prin observaţie şi există date care arată că SNO suportă modificări plastice odată cu experienţa, deci reprezintă un suport pentru învăţarea observaţională. Diverse studii au relevat că SNO se activează atunci când subiecţii observă oameni implicaţi în activităţi cotidiene precum gătitul sau lucratul la un computer. SNO este implicat şi în învăţarea manierei în care se poate atinge un scop, în variante diferite. Copiii au o puternică tendinţă de a imita toate acţiunile pe care le observă într-o situaţie, chiar şi pe cele care sunt nerelevante în atingerea scopului, reproducând nu doar scopul final al acţiunii dar şi scopuri subsidiare – de a realiza acţiunea într-un mod anume. Există două niveluri de congruenţă între acţiunea observată şi cea executată de către neuronii oglindă : există neuroni oglindă “strict congruenţi” care se descarcă în cazul unor acţiuni executate identice cu cele observate, dar şi neuroni oglindă “larg congruenţi” care se descarcă în cazul observării unei acţiuni care nu este identică cu acţiunea executată dar are acelaşi scop (apucarea mâncării cu întreaga mână sau doar cu două degete).

Descoperirea acestui « sistem de neuroni oglindă » a condus la speculaţii precum cea că acest sistem a evoluat dintr-un aparat de recunoaştere vizuală la maimuţe, într-unul

de învăţare a deprinderilor sociale la oameni. Aceasta, deoarece s-a constatat că SNO este specializat nu doar în procesarea stimulilor animaţi, ci în mod specific de procesarea stimulilor cu valenţa socială, activarea cea mai puternică manifestându-se atunci când subiecţii urmăresc pe un ecran jocul cu mingea al unor personaje şi mai ales în situaţia când un personaj din film trimite mingea spre ecran (spre subiect). Diverse alte studii au relevat că SNO se activează atunci când subiecţii observă interacţiuni sociale de orice fel. Observarea pasivă a unor oameni care ansamblează obiecte din mai multe părţi componente activează SNO dar şi zonele cunoscute a fi implicate în reprezentarea motorie – cortexul premotor dorsal (aria 6), aria motorie pre-suplimentară (aria 8), corpii striaţi şi cerebelul. Comparativ cu observarea pasivă, aceste zone îşi cresc activitatea atunci când subiecţii observă cu intenţia de a reproduce componentele acţiunii. Diverse studii au relevat că SNO se activează atunci când subiecţii observă oameni implicaţi în activităţi cotidiene precum gătitul sau lucratul la un computer.

Datele imagistice indică faptul că SNO formează un circuit fundamental pentru imitare împreună cu zonele vizuale de asociaţie din sulcusul temporal superior (STS)(aria 39). Alături de STS şi cortexul inferior prefrontal drept (45/44) la procesul de imitare a unui comportament contribuie şi zona prefrontală dorsală (9/46) care este puternic conectată cu cortexul premotor şi care trimite aferenţe zonei 45/44, dar şi cortexul motor M1 (aria 4) şi zona paracingulată (ariile 9,8,6,32). În cadrul acestui circuit STS furnizează o descriere vizuală a acţiunii care trebuie imitată, în timp ce componenta parietală a SNO este implicată în componenta motorie a imitării şi împreună cu componenta frontală a SNO în inferarea intenţiei persoanei sau scopului acţiunii.

6.2.3. Neuronii-oglindă şi înţelegerea celorlalţi oameni

Oamenii interpretează comportamentul altora nu doar în termeni de mişcare fizică ci şi în termeni de scopuri sau intenţii ce dau naştere acestor mişcări, iar această abilitate apare în primul an de viaţă. Copiii de 12 luni pot prezice scopurile acţiunilor altora. Ei tind să imite iniţial scopul unei acţiuni iar această abilitate pare să fie specifică unor acţiuni foarte familiare precum apucatul. Ulterior copiii devin conştienţi de legătura invizibilă dintre o persoană şi obiectul

spre care se uită aceasta – deci pot înţelege că oamenii pot să fie atenţi la obiectele din jur şi fără a acţiona asupra lor, iar apoi ei încep să înţeleagă că acţiuni separate pot fi organizate într-un plan de acţiune – de exemplu ei pot înţelege că atunci când o persoană apucă un obiect dintr-o cutie, scopul acţiunii este obiectul nu cutia. Direcţia atenţiei indicată de privire este folosită de către observator pentru a infera o intenţie sau o dispoziţie afectivă. Copiii folosesc aceste date în situaţiile ambigue pentru a discerne atitudinea adulţilor faţă de stimulii noi din jur. Aceste abilităţi stau la baza învăţării în al doilea an de viaţă a comportamentelor adecvate, observând acţiunile adulţilor. Conştientizarea scopurilor şi intenţiilor altora derivă din propria experienţă cu acţiuni îndreptate spre un scop. În decursul primului an, apar schimbări dramatice în abilitatea copiilor de a-şi organiza propriile acţiuni orientate spre un scop, iar aceste dezvoltări sunt corelate cu răspunsul copiilor la acţiunile altora. Învăţarea unei acţiuni noi are deci impact asupra înţelegerii acţiunilor altor persoane.

Studiile au evidenţiat faptul că noi nu ne putem abţine de la a lua în considerare stările mentale şi cunoştinţele celor lângă care lucrăm sau jucăm un joc, iar reprezentarea felului în care celălalt performează interferează cu performanţa noastră. Aceste acţiuni "împărtăşite" (shared actions) pot fi observate încă de la copiii de 18 luni care ajută în mod spontan o persoană să-şi atingă scopul, ajutor care presupune acţiuni mai degrabă complementare şi nu simpla imitare, indicând înţelegerea scopurilor altora şi motivaţia de a-l ajuta. Studiile au evidenţiat o activare în cortexul inferior prefrontal şi parietal inferior în timpul pregătirii acţiunilor complementare comparative cu activarea în parietal şi premotor în timpul observării acţiunilor altora, sugerând existenţa unui sistem sofisticat prin care conectarea executării acţiunii de observarea ei este modulată de necesităţile acţiunii împărtăşite.

Acelaşi gen de aliniere automată a acţiunilor între oameni apare şi în cazul interacţiunii verbale, lucru necesar pentru realizarea înţelegerii mesajului. La vârsta de 3 ani, copiii îşi ajustează mesajul ţinând cont de ignoranţa persoanei care le pune întrebări. Pentru a fi motivaţi să le spunem oamenilor lucruri pe care ei nu le cunosc trebuie să ne reprezentăm cunoştinţele lor şi să evaluăm ce este diferit între ce probabil ştiu ei şi ce ştim noi. Această tendinţă automată explică dificultăţile pe care le au chiar şi adulţii în a ascunde ceea ce ştiu doar ei – secretele lor. Conexiunea percepţie-acţiune este sprijinită de un mecanism automat, inconştient de simulare care ne permite să experienţiem stările mentale ale

altora. Termenul de « theory of mind » se referă la abilitatea de a înţelege convingerile şi în general stările mentale ale altora. Capacitatea de a înţelege intenţiile altora facilitează învăţarea socială şi se presupune că a condus la răspândirea noilor tehnologii, deoarece o invenţie tehnică este înţeleasă doar dacă intenţia inventatorului este înţeleasă de către cel care observă noua metodă.

SNO este un sistem de extragere a scopurilor unei acţiuni observate, el activându-se şi când este eliminată informaţia privind acţiunea propriu-zisă, dar este menţinută informaţia privind scopul ei. Studiile imagistice au relevat faptul că Sistemul Neuronilor Oglindă (SNO) se activează şi în situaţiile în care subiectul trebuie să ghicească motivaţia sau intenţia ce se află în spatele mişcării observate, ceea ce contestă ideea tradiţională cum că percepţia unei acţiuni şi interpretarea motivelor sale s-ar baza pe mecanisme diferite. Aceşti neuroni oglindă se pare că sunt diferenţiaţi în două categorii, unii – din cortexul paracingulat - implicaţi în înţelegerea acţiunii prezente observate (sau « de ce-ul ? » acţiunii), iar alţii – din zona cortexului frontal inferior drept si STS – în prezicerea acţiunilor viitoare, ghicind scopul acţiunii (adică finalitatea) în funcţie de context şi de felul în care a pornit acţiunea. Reţeaua formată din cortexul premotor ventral, cortexul parietal inferior anterior, putamen şi cerebel se ştie că este implicată în judecarea direcţiei şi vitezei unui obiect aflat în mişcare, realizând predicţii temporo-spaţiale privind mişcarea obiectului respectiv. Zona posterioară a girusului frontal inferior este implicată în în prezicerea comportamentului altei persoane dar şi în luarea deciziei de acţiune pe baza stării emoţionale a altei persoane.

6.2.4. Neuronii oglindă, neuronii Von Economo şi empatia

SNO este implicat nu doar în reprezentările acţiunilor altora dar şi în reprezentarea emoţiilor, proces care ne permite să ne simţim « conectaţi » cu ceilalţi. Emoţia, comunicată în special de către faţă, voce şi corp, este un proces motor. Emoţia şi acţiunea sunt intercorelate la câteva niveluri, iar această cuplare afectiv-motorie furnizează baza neuronală a empatiei. Empatia nu necesită un alt proces cognitiv intermediar, ci reprezintă identificarea automată a unei reprezentări motorii sau imitarea acţiunii altora. Atât în cazul înţelegerii comportamentului altei persoane cât şi în empatizarea cu aceasta, creierul recurge la o simulare internă,

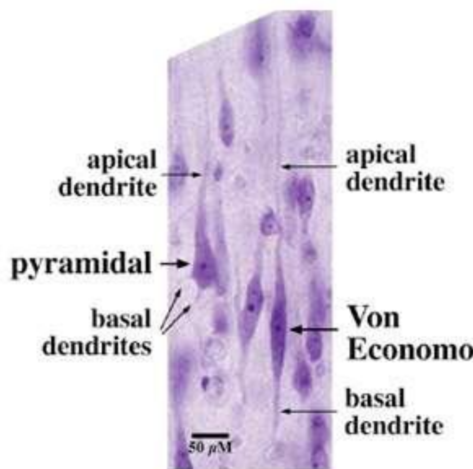
inconştientă, automată, şi rapidă, care nu este declanşată de intenţia înţelegerii altei persoane ci reflectă un mecanism funcţional de bază al creierului. El ne furnizează o "interfaţă" de înţelegere şi relaţionare cu lumea din jur, sugerându-ne posibilele acţiuni viitoare, emoţii sau consecinţe. Funcţionarea SNO a fost pusă în legătură cu diverse abilităţi cognitive precum empatia, Theory of mind şi discriminarea "eu-ceilalţi". Comunicarea interpersonală se bazează pe reprezentările comune (împărtăşite) şi apare atunci când actorul şi observatorul co-activează aceste reprezentări, SNO furnizând baza neuronală a acestui proces.

Efectul « cameleon » prin care oamenii imită în mod inconştient postura, manierele şi expresiile faciale ale altora furnizează dovezi puternice în sprijinul acestei teorii. Atunci când observăm că o altă persoană este atinsă, această percepţie activează cortexul nostru somato-senzorial ca şi cum am fi fost atinşi noi înşine. Se ştie că oamenii tind să se imite automat atunci când interacţionează unul cu celălalt. Acest fenomen este numit « efect cameleon ». Cu cât oamenii tind să se imite unul pe celălalt, cu atât ei tind să fie mai empatici. Deci, una dintre modalităţile de empatizare se realizează prin copierea expresiilor faciale şi posturii altora. SNO este mai activ atunci când observatorul şi observatul sunt similari – de exemplu în timpul unui dans, SNO este mai activ atunci când dansatorii observă că ceilalţi execută tipul de dans cu care ei sunt cel mai familiari. Atunci când executăm o acţiune alături de alţii trebuie să ne coordonăm mişcarile şi să ne asigurăm că avem acelaşi obiectiv. Această aliniere a acţiunilor se bazează pe reprezentări automate inconştiente privind acţiunile şi intenţiile altora. Se ştie că efectul de cameleon biasează oamenii spre a fi mai prosociali. Dacă mişcările ne sunt imitate inconştient de alţii simţim nevoia de a fi mai prietenoşi cu acele persoane şi mai tentaţi în a-i ajuta, dar aceste biasări se manifestă doar dacă nu suntem conştienţi că suntem imitaţi. Dacă devenim conştienţi, ni se pare ciudat şi manipulativ.

Totuşi, toate aceste operaţii nu sunt realizate doar de către SNO ci de o reţea întreagă conectată cu SNO. Tranziţia dinspre înţelegerea emoţiilor şi dorinţelor la înţelegerea gândurilor, convingerilor şi valorilor morale este marcată de tranziţia dinspre SNO către alte părţi din creier, această tranziţie permiţându-ne înţelegerea în funcţie de relevanţa contextelor. Acţiunile altora în contexte diferite ne poate conduce spre interpretări diferite. Deci, stimulii sociali sunt înţeleşi şi pe baza procesării explicite contextuale şi a cuplării informaţiei furnizate de SNO cu informaţii din memorie. Există dovezi care indică faptul că amigdala dreaptă, cortexul

insular anterior şi SNO au o activitate intensă în timpul imitării expresiilor faciale ale altor persoane, furnizându-ne explicarea înţelegerii altora prin cuplarea senzorio-motorio-afectivă.

Cortexul insular anterior reprezintă substratul neuronal al reprezentărilor vegetative precum durerea şi foamea, dar şi în percepţia stărilor emoţionale proprii şi a bătăilor inimii. Această zonă este interconectată cu sistemul limbic dar şi cu parietalul posterior, temporalul superior şi frontalul inferior – deci SNO. Prin aceste conexiuni, insula serveşte ca şi staţie de releu între SNO – care realizează legătura percepţie-acţiune, şi sistemul limbic – care procesează emoţiile. În stratul V al cortexului insular se găsesc neuronii Von Economo (vezi figura). Aceşti neuroni se disting de neuronii piramidali din jur pentru că au doar o dendrită bazală foarte mare şi nu un buchet întreg. De asemenea, ei sunt de 4,6 ori mai mari şi au axoni foarte mari.



Aceste trăsături conduc la concluzia că neuronii Von Economo sunt neuroni de proiecţie transmitând altor structuri – precum orbitofrontalul, amigdala, polul temporal, hipotalamus, talamus şi PAG – informaţia din cortexul insular. Aceşti neuroni există doar la om şi la maimuţele mari, sunt mult mai abundenţi la oameni, sunt prezenţi în proporţie de 15% la naştere şi ajung la numărul maxim la 4 ani, şi sunt cu 30% mai numeroşi în emisfera dreaptă. Ei sunt implicaţi în procesarea intuitivă a situaţiilor sociale complexe în vederea

ajustării rapide a comportamentului.

Atunci când empatizăm cu cineva, acest sistem SNO - insulă anterioară – amigdală se activează. Capacitatea copiilor de a empatiza precum şi nivelul deprinderilor lor interpersonale corelează pozitiv cu activitatea SNO - insulă anterioară – amigdală în timpul imitării unei persoane. De asemenea, la adulţi activarea amigdalei stângi la prezentarea de feţe umane vesele este asociată cu scorurile la extraversiune. Empatia este dependentă de interacţiuni multiple între SNO şi zone implicate în percepţia emoţiilor de bază pe faţa sau din vocea cuiva. Coeficientul de empatie (EQ) al unei persoane depinde de aceste interacţiuni – precum cea cu girusul cingulat, polul temporal drept, amigdala stângă şi corpii striaţi ventrali pentru expresia de veselie/tristeţe, nucleul caudat-putamen, orbitofrontalul şi zona mediană prefrontală pentru furie, sau girusul frontal inferior stâng, cortexul insular şi ganglionii bazali pentru dezgust. Traume ale zonei parietale inferioare – parte din SNO – zonă numită şi cortex somato-senzorial, conduc la inabilitatea de a recunoaşte emoţiile din expresiile faciale. De asemenea, există o relaţie între afectarea percepţiei senzaţiilor somatice şi inabilitatea de a percepe emoţiile altora. Studiile imagistice arată că această zonă este fundamentală în a realiza distincţia dintre acţiunile pe care le observăm la alţii versus acţiunile proprii, sau sentimentul de « agency » (a ne simţi responsabili de acţiunile noastre, a fi convinşi că noi suntem cauza).

6.2.5. Neuronii oglindă şi predicţia comportamentului altei persoane

Oamenii explică în mod curent comportamentul altora prin apelarea la stările lor mentale – gânduri, sentimente, scopuri, intenţii, precum şi trăsături de personalitate. Deşi aceste stări mentale nu sunt perceptibile direct, cei care percep comportamentul au acces direct la propriul lor creier şi inferează stările interne ale altora imaginându-şi-le prin intermediul propriilor gânduri, sentimente sau dorinţe pe care le-au trăit în circumstanţe similare. Cercetările din neuroştiinţe au pus în evidenţă legătura dintre introspecţie şi mentalizarea stărilor altora, însă numai în cazul persoanelor pe care le considerăm similare nouă. Acest tip de procesare are loc în cadrul unui grup de neuroni din zona ventromediană prefrontală – menţionată mai sus. Adică, atunci când încercăm să-i înţelegem pe alţii, în mod automat recurgem la introspecţia propriilor stări şi o facem apelând la aceeaşi zonă din creier pe care o folosim atunci când ne gândim la propriile

stări. În schimb, atunci când încercăm să-i înţelegem pe cei pe care nu-i percepem ca fiind similari nouă, apelăm la o altă zonă – dorsomediană prefrontală (menţionată mai sus), diferită de cea pe care o folosim pentru introspecţie.

Putem înţelege ceea ce putem prezice. În forma sa cea mai bazală, înţelegerea altei persoane reprezintă vizualizarea consecinţelor unei acţiuni ale acesteia. Atunci când declanşăm o serie de acţiuni pentru a aprinde lumina – de exemplu – se activează o serie de reţele neuronale. Atunci când vedem pe altcineva făcând acelaşi lucru, aceleaşi reţele se activează într-o manieră similară şi în felul acesta înţelegem scopul acţiunii acelei persoane fără a avea nici un fel de date despre ea, şi fără a face un efort deosebit. Atunci când noi planificăm o acţiune, noi prezicem consecinţele ei. Dat fiind substratul comun la nivel de SNO între ceea ce planificăm/executăm şi ceea ce observăm la alţii, aceeaşi reţea este folosită pentru a prezice consecinţele acţiunii altei persoane.

6.2.6. Cooperarea şi judecarea intenţionalităţii

Creierul totuşi poate distinge între cele două tipuri de acţiuni (ale noastre versus ale altuia) pentru că cele două tipuri de activări nu sunt complet suprapuse. Atât STS cât şi zona dorsomediană prefrontală/paracingulată (ariile 10, 9, 8 şi 32) sunt activate atunci când oamenii atribuie stări mentale unor stimuli în mişcare, dar şi atunci când oamenii se gândesc la propriile stări mentale sau ale altor oameni. Însă, alături de cele două zone, atunci când încercăm să înţelegem intenţiile altora observându-le comportamentul ne folosim şi de lobulul parietal inferior (aria 40) – parte din SNO dar şi de polul temporal (aria 38) în special atunci când facem judecăţi semantice privind stări mentale, atribuind trăsături. Zona rostrală a cingulatului şi mediană prefrontală adiacentă (ariile 32, 9 şi 10) procesează modul în care alţii s-ar putea gândi la noi şi se suprapune peste zona care procesează atribuirea de trăsături de personalitate, competenţe sociale sau abilităţi academice altor persoane. Atunci când încercăm să ghicim atitudinea altora despre noi sau despre o anumită situaţie, sau să prezicem comportamentele altora, ne bazăm pe ariile mediane 10, 32, 9, 8. Zona dorsomediană prefrontală (cortexul paracingulat ariile 8 şi 9 şi cortexul cingulat aria 32) este implicată în percepţia şi judecarea altor persoane nefamiliare (în timp ce zona rostrală aria 32 în judecarea persoanelor familiare), în reprezentarea perspectivei unei alte persoane (proces numit mentalizare), în vederea determinării cauzalităţii comportamentului acelei persoane (proces numit

atribuire), procese care se realizează în conexiune cu zonele cingulatului posterior (23), temporo-parietale mediane (31,7) şi a sulcusului temporal superior STS (39), si polului temporal (aria 37).

Aceste zone sunt implicate în orice procesare a ceea ce se numeşte « cauzalitate intenţională » (adică implică intenţii şi consecinţe ale acţiunilor) care reprezintă o diviziune a cauzalităţii fizice (ce implică evenimente naturale şi consecinţele lor). Expectanţele sociale sunt guvernate de principiile învăţării prin întăriri (vezi Capitolul anterior), iar regiunea din cortexul cingulat care evaluează informaţiile obţinute în contexte sociale – girusul cingulat anterior - reprezintă o subregiune (sau o dezvoltare) a celei implicate în învaţarea prin întăriri (sau instrumentală) – sulcusul cingulat anterior. Activarea în cingulatul anterior – în special girusul cingulat (intersecţia ariilor 32, 8 şi 9) - este proeminentă în experimentele care au examinat interacţiunile inter-indivizi, în jocuri competitive, în sarcini care presupun jocuri interactive de luarea deciziilor (precum Dilema Prizonierului) sau atunci când facem judecăţi despre alte persoane. Se ştie că stimularea la oameni a cingulatului anterior conduce la iniţierea comportamentului ludic chiar faţă de persoane nefamiliare.

Succesul colaborării între două sau mai multe persoane necesită o gamă de procesări din partea creierelor acestora:

1. Abilitatea de a procesa adecvat gesturile celorlalţi
2. Abilitatea de a valoriza corespunzător aceste gesturi sau oferte
3. Abilitatea de a răspunde adecvat la aceste gesturi sau oferte
4. Abilitatea de a repara relaţia de colaborare făcând gesturi generoase

Succesul colaborării este investigat cu jocuri de tipul Ultimatum Game şi Multiround Economic Exchange Games (o versiune a Ultimatum game). Aceste jocuri presupun o fază de construcţie a relaţiei de colaborare şi una de reparare a ei în caz de rupere. În faza de construcţie este esenţială capacitatea indivizilor de a identifica intenţiile celuilalt, de a transmite semnale care să semnaleze încredere celuilalt precum şi să recunoască încălcarea vreunei reguli din partea celuilalt. Un partener care face o ofertă are grijă să transmită celuilalt semnale care inspiră încredere cu speranţa că cel care primeşte oferta să semnaleze dorinţa sa de colaborare printr-o recompensare pe măsură. Lipsa unui asemenea răspuns de regulă semnalează lipsa dorinţei de colaborare, chiar dacă nu

asta era intenţia persoanei respective. Comportamentul social necorespunzator al unuia dintre parteneri poate avea efecte nefaste asupra înţelegerii corecte a intenţiilor şi afectează relaţia de colaborare/schimb între cei doi.

Studiile au relevat faptul că învăţarea din schimburi sociale – aşa cum este acceptarea din partea celor din jur – este similară cu învăţarea instrumentală pe bază de întăriri. Atunci când este manipulată probabilitatea de a primi feedback pozitiv apar activări în cortexul orbitofrontal şi corpii striaţi ventrali, în timp ce valoarea aşteptată a recomensei corelează cu activarea cingulatului rostral. Cooperarea socială în "Dilema prizonierului" angajează corpii striaţi ventrali, orbitofrontalul median posterior, dar şi cingulatul dorsal/zona dorsomediană prefrontală şi sulcusul temporal superior (STS)(aria 39), implicate de regulă în Theory of mind. Cingulatul anterior dorsal procesează violarea unei expectanţe în comportamentul cuiva în timp ce zona ventrală răspunde la tipul de feedback pe care îl primim - pozitiv sau negativ. Aceste date sunt congruente cu rolul zonei orbitofrontale şi mediane prefrontale în ghidarea strategiei în funcţie de adoptarea punctului de vedere al celuilalt prin angajarea de simulări şi declanşarea de emoţii. Aceste zone frontale conlucrează cu zona cingulatului posterior şi corpii în evaluarea consecinţelor acţiunilor altora faţă de noi, fiind esenţiale în relaţiile de colaborare în care creierul trebuie să proceseze acţiunea anticipată a unei persoane şi să compare rezultatul ei cu cel aşteptat. Nucleul caudat împreună cu cortexul insular procesează echitatea comportamentului unei alte persoane, iar diferenţele inter-individuale în funcţionarea acestor două zone corelează cu percepţia inechităţii (Caldu şi Dreher, 20007; Hsu, Anen şi Quartz, 2008).

6.2.7. Creierul social şi judecăţile morale

O anumită acţiune este identificată ca aparţinând unui agent intenţionat doar dacă ea are succes. Deci baza neuronală care ne ajută să facem distincţia dintre o greşeală şi o acţiune intenţionată ne-o oferă conexiunea dintre SNO şi reţelele de învăţare instrumentală : spunem că acţiunea cuiva este « din greşeală » dacă această reţea nu se activează, iar dacă acţiunea sa pare să fi avut o intenţie (iar reţeaua respectivă ne-o comunică) atunci acea persoană devine « vinovată » de acea acţiune. De asemenea, s-a constatat declanşarea potenţialului ERN (vezi Capitolul anterior) în zona dorsomediană prefrontală în situaţia în care subiecţii observau incorectitudinea comportamentului unei alte persoane. Şi

studiile imagistice au confirmat implicarea zonei dorsomediane prefrontale, a polului temporal, a zonei temporo-parietale (7/39) şi a cortexului orbitofrontal lateral stâng (47) în observarea violării intenţionate a unei reguli sociale. Aceleaşi zone ale creierului (dorsomediane prefrontale/cingulat dorsal) care semnalizează acest lucru sunt cele implicate şi în procesarea falsei convingeri pe care o poate avea o persoană, în măsura în care această convingere falsă a condus-o pe acea persoană la un comportament inadecvat.

Judecăţile morale activează în mare măsură joncţiunea parieto-temporală (7/39) asociată cu atribuirea de convingeri altor persoane. Judecăţile morale reprezintă de fapt produsul a două procese distincte – unul responsabil de reprezentarea rezultatelor dăunătoare ale acţiunilor şi altul responsabil de reprezentarea intenţiilor şi convingerilor altor persoane.

Studiile de sinteză realizate în ultimii ani au relevat o congruenţă remarcabilă între datele imagistice şi cele clinico-anatomice privind zonele implicate în cogniţia morală - adică cele implicate în emoţii morale, judecăţi morale şi dileme morale. Zonele activate includ: cortexul frontopolar (aria 10), orbitofrontalul median (ariile 10, 11, 25), girusul frontal inferior (ariile 44, 45), cingulatul anterior (ariile 32, 24), precuneusul (aria 31), STS posterior (aria 39), joncţiunea parieto-temporală (7/39), lobul temporal anterior (ariile 20, 21, 38), cortexul insular şi sistemul limbic în special amigdala. Această reţea – numite si *creierul social* - procesează percepţia persoanelor, a expresiilor emotionale, raţionamentele morale şi încălcarea unor norme morale.

Funcţiile creierului social includ: 1) recunoaşterea feţelor şi gesturilor sau mişcărilor corporale; 2) citirea gândurilor şi emoţiilor altor persoane; 3) predicţia comportamentului altora precum şi 4) comunicarea şi schimburile sociale cu alte persoane.

Studiile anatomice, electrofiziologice şi imagistice furnizează dovezi că deciziile morale se bazează atât pe emoţii cât şi pe judecăţi raţionale, dar primele reprezintă o « ancoră » pentru sistemul nostru moral. Moralitatea se pare că nu se bazează pe tabu-uri sociale sau culturale, răspunsul emoţional faţă de o altă persoană nefiind ceva care trebuie învăţat – printr-o experienţă culturală sau religioasă – el depinde de funcţionarea unor părţi din creier care îi sunt dedicate. Diferenţele mari care există între diverse culturi şi care fac comportamentul uman atât de heterogen sunt posibile datorită existenţei acestui mecanism biologic. Motivul pentru care ne simţim ameninţaţi de obiceiurile unor oameni străini este dat

de faptul că SNO-ul nostru nu este capabil să înţeleagă aceste obiceiuri. Iar faptul că putem simula uşor conţinutul mental al altora şi le « ghicim » intenţiile, produce sentimentul de familiaritate şi predictibilitate care ni-l furnizează oamenii pe care ne place să-i avem în preajmă şi cu care devenim uşor « empatici ».





6.3. *Îndrumar pentru autoverificare*

Sinteza unităţii de învăţare 6

- La mijlocul anilor '90 a fost descoperit la maimuţe un tip particular de neuroni care se descarcă atunci când animalul execută o mişcare orientată spre un scop, dar şi atunci când el observă un alt animal realizând aceeaşi mişcare. Aceşti neuroni au fost denumiţi « neuroni-oglindă »
- Studiile de la începutul anilor 2000 au confirmat existenţa unui « sistem de neuroni oglindă » (SNO) şi la oameni, localizat în doua regiuni: partea caudală a girusului frontal inferior şi zona premotoare adiacentă (ariile 44 şi 6), precum şi partea rostrală a lobulului parietal inferior (aria 40)
- Studii mai recente au relevat şi alte zone din creierul uman care prezintă neuroni-oglindă : cortexul cingulat anterior, aria motorie suplimentară (aria 6), hipocampul şi amigdala
- SNO se pare că este un sistem implicat în învăţarea instrumentală motorie prin observaţie şi există date care arată că SNO suportă modificări plastice odată cu experienţa, deci reprezintă un suport pentru învăţarea observaţională
- Studiile imagistice au relevat faptul că Sistemul Neuronilor Oglindă (SNO) se activează şi în situaţiile în care subiectul trebuie să ghicească motivaţia sau intenţia ce se află în spatele mişcării observate
- Funcţionarea SNO a fost pusă în legătură cu diverse abilităţi cognitive precum empatia, Theory of mind şi discriminarea "eu-ceilalţi"
- Neuronii Von Economo sunt neuroni de proiecţie transmitând altor structuri – precum orbitofrontalul, amigdala, polul temporal, hipotalamus, talamus şi PAG – informaţia din cortexul insular şi ei sunt implicaţi în procesarea intuitivă a situaţiilor sociale complexe în vederea ajustării rapide a comportamentului
- Dat fiind substratul comun la nivel de SNO între ceea ce planificăm/executăm şi ceea ce observăm la alţii, aceeaşi reţea este folosită pentru a prezice consecinţele acţiunii altei persoane
- Studiile au relevat faptul că învăţarea din schimburi sociale – aşa cum este acceptarea din partea celor din jur – este similară cu învăţarea instrumentală pe

bază de întăriri

- SNO din zona frontală mediană dorsală sunt implicate în orice procesare a ceea ce se numeşte « cauzalitate intenţională » (adică implică intenţii şi consecinţe ale acţiunilor) care reprezintă o diviziune a cauzalităţii fizice (ce implică evenimente naturale şi consecinţele lor)
- Studiile de sinteză realizate în ultimii ani au relevat o congruenţă remarcabilă între datele imagistice şi cele clinico-anatomice privind zonele implicate în cogniţia morală - adică cele implicate în emoţii morale, judecăţi morale şi dileme morale. Această reţea – numite si *creierul social* - procesează percepţia persoanelor, a expresiilor emotionale, raţionamentele morale şi încălcarea unor norme morale.

Concepte şi termeni de reţinut

Neuroni-oglindă, neuroni Von Economo, sulcus temporal superior, creier social, Theory of mind, empatie, intenţionalitate

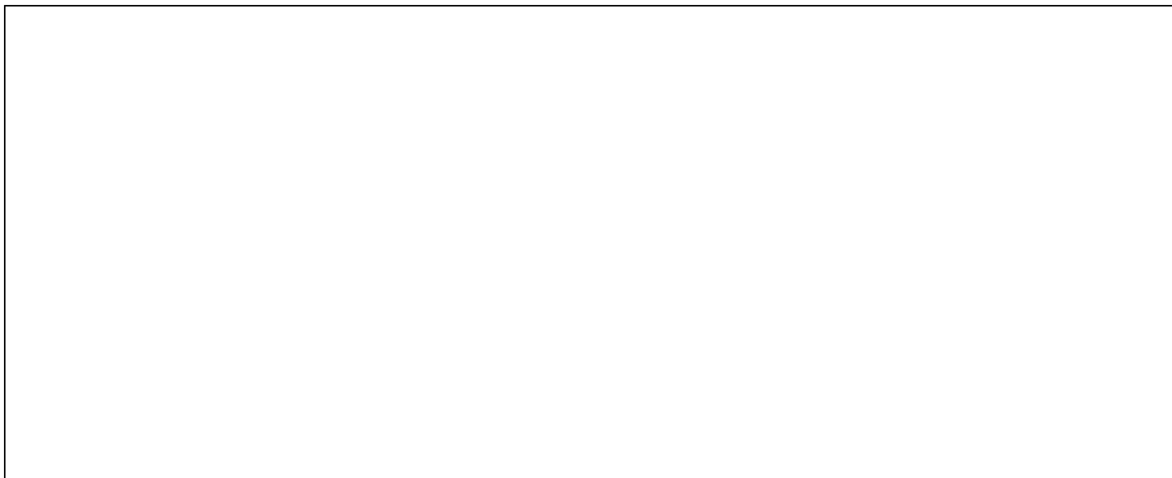
Teste de evaluare/autoevaluare

1. **Care sunt zonele creierului uman care alcătuiesc sistemul neuronilor-oglindă:**
   a. partea caudală a girusului frontal inferior şi zona premotoare adiacentă (ariile 44 şi 6)
   b. partea rostrală a lobulului parietal inferior (aria 40)
   c. cortexul cingulat anterior
   d. cortexul dorsolateral prefrontal
   e. aria motorie suplimentară (aria 6)
   f. hipocampul
   g. amigdala

2. **Care sunt funcţiile sistemului neuronilor-oglindă:**
   a. învăţarea prin imitare
   b. înţelegerea comportamentului altei personae
   c. predicţia comportamentului altei persoane
   d. empatizarea cu altă persoană
   e. ataşarea de o altă persoană
   f. evaluarea intenţionalităţii unui comportament

3. **Care sunt funcţiile creierului social:**
   a. recunoaşterea feţelor şi gesturilor sau mişcărilor corporale
   b. învăţarea feţelor
   c. citirea gândurilor şi emoţiilor altor persoane
   d. predicţia comportamentului altora precum

e. comunicarea şi schimburile sociale cu alte persoane



Bibliografie obligatorie:

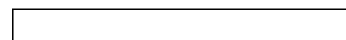
Gazzaniga, M.S. *Human; The Science Behind What Makes Us Unique,* Harper Collins, 2008

Reuter-Lorenz, P.A., Baynes, K., Mangun, G.R., Phelps, E.A. (editori) *The Cognitive Neuroscience of Mind; A Tribute to Michael Gazzaniga*, MIT Press, Cambridge, MA, 2010

Unitatea de învăţare 7

NEUROBIOLOGIA ATAŞAMENTULUI

Cuprins



7.1. **Obiectivele şi competenţele unităţii de învăţare**

***Obiectivele unităţii de învăţare*:**

- prezentarea rolului endorfinelor în ataşament
- prezentarea rolului oxitocinei în ataşament şi relaţii sociale
- prezentarea rolului vasopresinei în ataşament şi relaţii sociale
- prezentarea interacţiunilor dintre cei doi neurohormoni şi mecanismele dopaminergice ale învăţării apetitive
- prezentarea mecanismelor cerebrale implicate în procesarea respingerii sociale

***Competenţele unităţii de învăţare*:**

- înţelegerea de către studenţi a rolului pe care îl au substanţele opioide endogene şi neurohormonii asupra ataşamentului social
- înţelegerea de către studenţi a interacţiunilor care au loc între neurohormoni şi mecanismele învăţării apetitive pe bază de dopamină, precum şi a impactului acestora asupra relaţiilor sociale
- înţelegerea de către studenţi a mecanismelor creierului implicate în procesarea respingerii sociale



Timpul alocat unităţii: 2 ore



7.2. **Conţinutul unităţii de învăţare**

7.2.1. Sistemele opioide endogene şi ataşamentul

Condiţionarea apetitivă reprezintă, aşa cum am văzut, substratul biologic al fixării in creier a surselor de plăcere, indiferent că este vorba despre mâncare, droguri, sex, maşini, sau muzică, umor şi convingeri. Pe lângă toate acestea in acest

subcapitol voi mai adăuga o dimensiune – ataşamentul. Diverse date experimentale sugerează o puternică conexiune neuronală între dragostea romantică şi stările euforice declanşate de droguri aşa că mai mulţi autori formulează în mod distinct o strânsă conexiune între ataşament şi adicţie. Studiile neuro-endocrine, celulare şi comportamentale efectuate pe diferite specii de mamifere, începând de la şoareci şi până la primate, au arătat că neuropeptidele opiacee endogene (endorfinele) dar şi vasopresina, şi oxitocina sunt implicate în formarea şi menţinerea ataşamentului între indivizi, şi, în acelaşi timp, aceste studii demonstrează o strânsă legătură între procesele de ataşament şi sistemele neuronale ale recompensei. Este interesant că aceleaşi neuropeptide sunt implicate în ataşamentul dintre mamă şi copil dar şi în legăturile de durată dintre cupluri, deşi fiecare neuropeptidă are site-uri de cuplare distincte şi caracteristici specifice pentru fiecare dintre sexe.

Pentru a menţine proximitatea unei persoane de care suntem ataşaţi, este necesar să menţinem comportamentele ce sporesc recunoşterea stimulilor familiari şi menţinerea proximităţii fată de ei. Aceşti stimuli pot fi atât persoane, cât şi obiecte sau locuri. Există o legătură intre sistemul dopaminergi şi sistemele opiacee endogene iar activarea sistemului dopaminergic mezolimbic facilitează efectele opiacee asupra condiţionării comportamentale. Endorfinele se numesc opiacee endogene pentru că au două tipuri de efecte similare cu ale opiului, morfinei şi heroinei : ele sunt asociate cu starea de euforie şi inhibă respiraţia. Ele sunt asociate cu ataşamentul social, în sensul că acesta se asociază cu niveluri crescute ale endorfinelor iar ataşamentul dintre mamă şi copil depinde de sistemele opioide endogene. Comportamentul de grooming (în care animalele se scarpină unul pe altul sau se caută de pureci unul pe altul) creşte nivelul opiaceelor iar antagoniştii opiaceelor sporesc groomingul, în timp ce morfina îl inhibă. Sistemele opioide endogene joacă un rol specific în organizarea comportamentului social. La rândul ei, adicţia de substanţe endogene opioide este relaţionată cu mecanismele creierului implicate în ataşamentul social, ataşamentele puternice crescând nivelul acestora – noi suntem ad litteram “dependenţi de dragoste”. Contactul intim dintre mamă şi copil este reglat (bidirecţional) de sistemele opioide endogene – nivelul crescut de β endorfine sporind starea de plăcere, endorfinele crescând eliberarea de dopamină. Contactul dintre cei doi conduce şi la producerea de noi receptori ai glutamatului (neuromediator excitator), rezultând o creştere a sinapsogenezei, deci modificări ale plasticităţii

sinaptice.

Separarea de obiectul dragostei este analogă cu renunţarea la morfină, durerea fizică din perioada de suferinţă fiind cauzată de o hipersensibilitate a sistemelor durerii indusă de scăderea nivelului de opioide. Separarea de mamă produce plânsete, care sunt asociate cu activitatea zonei cingulate şi septale, bogate în receptori ai opioidelor. Aceste plânsete sunt reduse dacă se administrează (la animale) mici doze de morfină, în timp ce antagoniştii opiaceelor sporesc plânsetele. Studii recente efectuate pe şoareci cărora li s-au afectat genetic receptorii μ au arătat că aceştia nu prezentau preferinţă faţă de mamă şi nu strigau după despărţirea de ea. Acesta (deficitul funcţional al receptorilor μ ai opioidelor endogene) ar fi unul dintre mecanismele moleculare propuse a sta la baza unor tulburări caracterizate prin deficite în ataşament cum ar fi autismul şi tulburarea reactivă de ataşament.

Importanţa sistemelor opioide endogene în ataşament este reflectată şi de indiferenţa faţă de relaţiile sociale sau sexuale a persoanelor dependente de opiu sau heroină. Având satisfăcută dorinţa de către aceste chimicale, ei nu simt nevoia de a fi cu alţii, le lipsesc emoţiile sociale care se bazează biologic pe ataşament. Activităţile sociale sunt percepute ca fiind o pierdere de vreme, ei concentrându-se pe activităţi individuale. În multe cazuri, consumatorii de heroină se întorc la drog ca răspuns la abuzuri sociale sau sexuale, sau la respingerea de către o persoană semnificativă.

7.2.2. Hormonul oxitocină şi comportamentul social

Opioidele endogene reprezintă însă doar un pas dintr-o cascadă, ele stimulând eliberarea de oxitocină. Oxitocina este sintetizată de celulele magnocelulare din nucleii supraoptic şi paraventricular hipotalamici dar şi în neuronii parvovelulari din nucleii paraventriculari. Proiecţiile din celulele magnocelulare către glanda pituitară descarcă oxitocină în circulaţia sangvină. Neuronii parvocelulari proiectează către sistemul limbic (hipocamp, amigdală, corpi striaţi ventrali, mezencefal) iar în acest sistem oxitocina joacă rol asupra sistemului nervos.

Ocitocina, vasopresina şi variantele lor prezente la vertebratele ne-mamifere au apărut acum 700 de milioane de ani înainte de separarea genelor între vertebrate şi nevertebrate. Aceste gene se găsesc una lângă cealaltă pe acelaşi cromozom 20. Cele două sunt neuropeptide, care acţionează fie ca neurotransmiţători la nivel central fie ca neurohormoni la nivel periferic. Există o larg răspândită idee

greşită cum că poate fi o legătură direct între genele noastre şi personalitate. Titluri de genul “ A fost descoperită gena nepăsării” sau “Gena divorţului legată de problemele în cuplu” întăresc această idee. Totuşi, lucrurile sunt departe de a sta aşa. Genele nu specifică la modul direct comportamentele ci produc molecule care alcătuiesc şi guvernează funcţionarea reţelelor din creier prin care sunt exprimate comportamentele. Apoi, o genă poate avea mai multe funcţii – de exemplu aceeaşi genă poate fi legată şi de depresie, dar şi de mâncat excesiv sau comportament impulsiv. În plus, fiecare genă vine într-o varietate de alele, una dintre ele putând contribui la o personalitate curajoasă iar alta la o boală mentală. Apoi, mediul poate avea asupra genelor o influenţă puternică, pornindu-le sau oprindu-le. Informaţiile sociale pot influenţa expresia unor gene în creier, schimbările de comportament modelând evoluţia genelor care influenţează la rândul lor comportamentul social – astfel are loc selecţia naturală. Prin selecţie genele pot evolua în conformitate cu efectele lor asupra comportamentului social, chiar dacă rolul lor în exprimarea neuronilor care produc comportamentele respective este unul indirect. Aşa cum am spus, genele nu specifică la modul direct comportamentele ci produc molecule care alcătuiesc şi guvernează funcţionarea reţelelor din creier prin care sunt exprimate comportamentele. Efectele selecţiei pot fi detectate în câteva aspecte ale genomului, cum ar fi diferenţele în frecvenţa codonilor, secvenţele reglatoare sau în numărul de copii ale unei gene.

Atât oxitocina cât şi vasopresina modulează căile recompensei şi cele implicate în procesarea informaţiei sociale, precum şi cele ale percepţiei limbajului, mai exact a intonaţiei vocii. Oxitocina este asociată cu comportamentul socio-sexual, actul sexual, graviditatea, lactaţia, ataşamentul matern şi formarea cuplurilor prin formarea preferinţei faţă de partener. La şoareci, ea creşte receptivitatea sexuală, reduce infanticidul şi scade distresul faţă de separare. Stimularea vaginală şi orgasmul sunt caracterizate prin creşterea eliberării de oxitocină. La femelele unei specii de şobolani de câmpie (Microtus pennsylvanicus) oxitocina este necesară şi suficientă pentru a dezvolta o relaţie de durată cu un partener, ea funcţionând la “cimentarea” preferinţei faţă de masculul cu care era când a crescut eliberarea oxitocinei. Zonele cerebrale asociate cu oxitocina sunt mai mari la varianta de câmpie a rozătoarei decât la ruda sa de la munte caracterizată prin poligamie.

Oxitocina este implicată în memoria feţelor, inferarea de stări mentale ale altora (« Theory of mind »)(vezi Capitolul

anterior), generozitate, monitorizarea pericolului social, altruism, empatie, exprimarea fricii şi anxietăţii. Atât sinteza cât şi transcripţia genei care produce receptorul oxitocinei sunt controlate parţial de hormonii estrogeni, gena care produce unul dintre receptorii ei (OXTR) fiind localizată pe cromozomul 3 la om. A fost identificată o mutaţie a genei care produce acest receptor numită rs53576. Această mutaţie este asociată cu deficite în sensibilitatea maternă, empatie, ataşament şi afecte pozitive, dar şi cu manifestări de tip autist. De asemenea, produce la bărbaţi o scădere a volumului de substanţă cenuşie în hipotalamus, amigdală şi cingulatul dorsal şi o creştere a conectivităţii între hipotalamus şi amigdală toate asociate cu un scor mai scăzut la scala Reward Dependence din chestionarul TPQ a lui Cloninger (Reward Dependence reprezintă un tip de personalitate caracterizat prin empatie, comunicare socială şi nevoie de contact interpersonal). E interesant că şi o mutaţie a genei care produce receptorul AVPR1A al vasopresinei este asociată cu acelaşi deficit. De asemenea, a fost identificată o relaţie între o mutaţie a genei care produce receptorul OXTR şi stilul decizional în Dictator Game dar şi în Social Value Orientation unde subiectul ia decizii privind primirea de bani pentru sine şi pentru altă persoană necunoscută, stilul decizional putând fi unul cooperativ, individualist sau competitiv. Femeile care posedă genotipul l/l al genei OXTR sunt mai puţin înclinate să folosească contracepţie şi sunt mai predispuse să facă copii (Prichard şi colab., 2007 ; apud Ebstein şi colab., 2010).

7.2.3. Hormonul vasopresină şi comportamentul social

Pentru că tocmai am pomenit-o, trebuie să detaliem şi povestea surorii oxitocinei – vasopresina. Vasopresina (cunoscută şi sub numele de hormon antidiuretic) este tot o neuropeptidă care la nivel central influenţează comportamentul socio-sexual la masculi – inclusiv comportamentele agresive, erecţia, ejacularea, teritorialitatea, apărarea partenerului şi ataşamentul în cuplu. Ea este secretată în celulele magnocelulare din nucleii supraoptici şi paraventriculari ai hipotalamusului. De aici ea proiectează în glanda pituitară care o descarcă în circulaţie. La nivel periferic acţionează ca hormon antidiuretic. Există însă şi populaţii de neuroni în nucleii paraventriculari ai hipotalamusului şi nucleul median al amigdalei unde se secretă vasopresină în funcţie de hormonii androgeni. Stimularea vaginală şi

copulaţia eliberează vasopresină. La masculii speciei respective de rozătoare de câmpie (menţionată anterior) vasopresina facilitează preferinţa faţă de partener. Este interesant că vasopresina este implicată în învăţare în general (spaţială sau nonspaţială) prin circuitul care leagă hipotalamusul de hipocamp, receptorul AVPR1A al vasopresinei fiind puternic exprimat pe neuronii din hipocamp. Acest lucru facilitează contextualizarea şi procesarea stimulilor sociali noi, nefamiliari. Deci ea nu este strict un marker al socialului ci al fixării informaţiei in general.

Vasopresina este asociată cu nivelul de testosteron şi de estrogeni. Castrarea reduce nivelul de vasopresină iar testosteronul stimulează expresia genei vasopresinei în diverse zone sugerând că vasopresina este “o purtătoare a dominanţei masculine şi a nevoii de copulare”. Vasopresina este legată deci de testosteron. Iar testosteronul este implicat, atât la animale cât şi la oameni, în dominanţă socială şi în violenţa declanşată în condiţii de competiţie. El este generat pentru a pregăti corpul să răspundă la competiţie şi/sau provocări ale statutului personal. Atât câştigarea unui meci de fotbal cât şi a unuia de şah conduc la creşterea secreţiei de testosteron, iar pierderea unuia la scăderea secreţiei. Un nivel mai scăzut de testosteron corelează cu o sensibilitate mai ridicată (empatie) faţă de plânsul copiilor mici. Expunerea preadolescenţilor la testosteron impactează dezvoltarea creierului alterând sistemul limbic – duce la creşterea volumului amigdalei. Iar hiperplazia adrenală congenitală care este asociată cu un nivel mai ridicat de testosteron în perioada intrauterină conduce la o activitate crescută a amigdalei faţă de feţe speriate. De asemenea, nivelul de testosteron este asociat cu anticiparea recompenselor.

La specia respectivă de rozătoare monogame (Microtus pennsylvanicus), la care ocitocina şi vasopresina facilitează formarea preferinţei faţă de un partener, receptorii acestora sunt exprimaţi la nivel ridicat în nucleul accumbens (pentru oxitocină) şi în pallidum-ul ventral (pentru vasopresină) structuri pe care le-am văzut implicate in condiţionarea apetitivă. Dacă manipulăm exprimarea receptorului V1a al vasopresinei în pallidum-ul ventral facilităm formarea preferinţei faţă de un partener. Aceşti receptori sunt prezenţi la toate speciile monogame de rozătoare şi primate, dar nu şi la speciile poligame. Diferenţele dintre specii în ce priveşte distribuţia acestor receptori sunt datorate diferenţelor genei care produce receptorul V1a. Experimentele care au crescut expresia genei care encodează receptorul V1a la rozătoarea

poligamă de munte au condus la creşterea preferinţei faţă de un partener, deci monogamie.

Un număr de studii au relevat şi la om existenţa a 4 mutaţii ale genei AVPR1A care produce receptorul V1a. Acestea au fost asociate cu diverse trăsături de personalitate sau cu diverse comportamente sociale. Un studiu realizat pe 203 subiecţi a legat mutaţia RS3 334 de altruism, subiecţii cu varianta lungă (l/l) a genei tinzând să dea mai mulţi bani unei persoane necunoscute într-un joc « Dictator game ». Într-un studiu realizat pe 500 de oameni în Suedia mutaţia RS3 334 a fost asociată cu probleme maritale în rândul bărbaţilor şi divorţ, precum şi cu o slabă calitate a relaţiei declarată de către partenerele lor. Aceşti bărbaţi de altfel erau şi mai puţin predispuşi la a se căsători. Subiecţii cu probleme maritale erau şi mai predispuşi la egoism în sarcina « Dictator game » folosită în studiul menţionat la altruism. Această mutaţie a fost asociată şi cu un nivel mai mare de activare a amigdalei într-o sarcină de tip « emotional face-matching task » – în care se solicită clasificarea unor feţe pe baza expresiei lor emoţionale. Bărbaţii cu varianta l/l a genei AVPR1a RS3 tind să aibă primul contact sexual înainte de 15 ani, comparativ cu cei care posedă varianta s/s. La oameni, analizele postmortem ale hipocampusului au arătat că nivelul AVPR1 este mai ridicat la cei cu varianta lungă (l/l) comparativ cu varianta s/s a RS3.

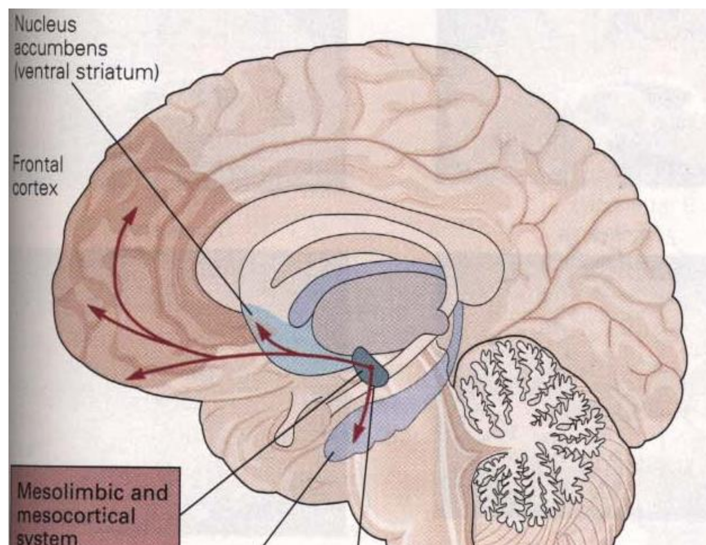
În plus, studii recente au demonstrat o corelaţie între mutaţia AVPR1a RS3 334 bp şi supra-activarea amigdaliană la vederea unor feţe ameninţătoare. Activarea receptorului AVPR1A creşte anxietatea şi facilitează agresivitatea, mai ales la masculi. Se pare că acest gen de funcţionare a receptorului la adulţi este influenţată de expunerea postnatală la oxitocină. Contactul matern şi alăptarea conduc la secreţia de oxitocină iar lipsa lor la scăderea acestei sinteze. Această scădere are efecte asupra AVPR1A (existând o reactivitate cros-receptori între cele două substanţe) crescând sensibilitatea lui faţă de vasopresină în pallidumul ventral şi cortex cingulat. Această cuplare crescută a vasopresinei facilitează impresia de ameninţare declanşată de stimulii sociali neutrii şi agresivitatea crescută la masculul adult. O influenţă inversă de scădere a sensibilităţii acestui receptor o joacă serotonina, niveluri crescute desensibilizându-l iar niveluri scăzute reducând comportamentele afiliative la masculii adulţi şi crescând agresivitatea.

Deci, stilul parental sau maternal timpuriu afectează comportamentul ulterior. Mecanismele epigenetice (vezi Capitolul 2) sunt sensibile la experienţele postnatale şi influenţează activitatea ulterioară a acestor hormoni având

efecte asupra comportamentului social. Şi receptorul oxitocinei este susceptibil de reglare epigenetică iar diferenţele de la maturitate pot fi explicate prin circumstanţele de mediu timpurii, precum grija maternă.

7.2.4. Interacţiunea neurohormonilor cu mecanismele dopaminergice şi efectele asupra ataşamentului

Sarcina induce sinteza de receptori ai oxitocinei dar şi de receptori ai dopaminei de tip D2 în nucleul accumbens, receptorii oxitocinei conlucrând cu cei D2 în facilitarea relaţiei mamă-copil. Oxitocina modulează eliberarea dopaminei din VTA. Deci oxitocina acţionează asupra circuitului dopaminergic (vezi cu roşu în figură), iar acesta creşte efectele ei implicate în diverse forme de condiţionare.



Efectele s-ar observa în special în nucleul accumbens şi nucleul median al amigdalei, ambele bogate în receptori ai oxitocinei, şi s-ar concretiza în memoria socială şi recunoaşterea socială. La multe specii lezarea amigdalei conduce la deteriorarea comportamentului matern. Unele studii au evidenţiat rolul receptorilor D2 din nucleul accumbens în formarea preferinţei faţă de un partener la acele rozătoare, pomenite anterior. Studii mai recente au arătat că receptorul D2 al dopaminei din nucleul accumbens, facilitează formarea unui cuplu, în timp ce receptorul D1 o inhibă. Mai mult, după consumarea unui act sexual, receptorul D1 previne

„trecerea” masculului de la femela cu care s-a cuplat la alta disponibilă. După cuplare, apare o creştere a densităţii receptorilor D1 la suprafaţa membranei neuronilor postsinaptici din nucleul accumbens. Această creştere menţine monogamia transformând răspunsul faţă de alte femele din interes afiliativ spre agresivitate. Specia poligamă de rozătoare are o mai mare densitate a receptorilor D1 din accumbens, în mod natural, înaintea cuplării cu vreo femelă. Aceste date, au condus la concluzia că receptorii D1 sunt importanţi în învăţarea unor noi asocieri, în timp ce receptorii D2 cresc influenţa asocierilor învăţate anterior asupra comportamentului apetitiv.

La oameni, băieţii cu mutaţia A1 a genei DRD2 – mutaţie care reduce cu până la 40% densitatea receptorilor D2 în corpii striaţi tind să-şi înceapă mai repede viaţa sexuală dar sunt mai puţin înclinaţi să dezvolte relaţii îndelungate cu o parteneră. Aceştia nu îşi doresc copii şi nici nu doresc să se căsătorească.

E interesant că loialitatea faţă de parteneră a masculului de câmpie este însoţită şi de o puternică tendinţă de a dezvolta adicţie faţă de droguri. Rolul pe care îl au receptorii D2 în formarea preferinţei faţă de femelă se întâlneşte şi în dependenţa de cocaină, comportamentul de a o căuta şi reluarea consumului după o perioadă de abstinenţă. Studii realizate pe maimuţe au arătat că în cazul în care un individ dominant este izolat de grupul său are loc o scădere a densităţii receptorilor D2 din circuitul dopaminei iar individul este mai vulnerabil la consumul de cocaină, în schimb la un individ care devine la un moment dat liderul grupului, creşte densitatea receptorilor D2, reflectând rolul acestui receptor în perceperea recompenselor sociale. Maimuţele rhesus expuse la stress social în adolescenţă tind în mai mare măsură să-şi administreze droguri şi au niveluri de cuplare a dopaminei de receptorii D2 mai scăzute în corpii striaţi. De asemenea s-a găsit o corelaţie pozitivă între cuplarea dopaminei de receptorii D2 şi suportul social perceput măsurat prin Multidimensional Scale of Perceived Social Support – o scală ce evaluează 3 surse de suport social: familie, prieteni şi alte persoane semnificative. Aceste date, corelează şi cu altele ce indică o corelaţie între cuplarea dopaminei de aceşti receptori şi detaşarea socială, şi nivele scăzute la pacienţii cu fobie socială. Toate aceste date sugerează că cuplarea dopaminei de receptorii D2 este asociată cu capitalul social al individului, care poate fi văzut ca o balanţă între rangul social şi reducerea stresului de către suportul social şi ataşamente. Statutul social ridicat, un sentiment puternic al suportului social şi nivele

scăzute ale evitării sociale sunt asociate cu cuplarea crescută a dopaminei de receptorii D2.

Alte studii au relevat şi implicarea altor zone precum cea dorsomediană prefrontală în statutul social. Astfel, înregistrările electrofiziologice făcute aici au pus în evidenţă o mai puternică activitate a sinapselor excitatorii la şoarecii cu rang înalt în ierarhie comparativ cu cei subordonaţi, iar manipularea experimentală a eficienţei sinaptice conduce la o creştere sau descreştere în rangul social. Un alt receptor de tip D2, receptorul D4 are rol în exprimarea altruismului. Astfel, s-a stabilit că mutaţia DRD4-7R corelează la adulţi cu scoruri mai scăzute la scalele de altruism în schimb ce mutaţia DRD4-4R corelează cu scoruri mai ridicate la altruism (Selflessness Scale şi TPQ), deci afectează măsură în care ne comportăm în vederea obţinerii unei recompense făcând bine altora. De asemenea, mutaţia mai puţin eficientă a genei DRD4, dar şi a genei COMT (răspunzătoare de arderea excesului de dopamină din sinapse), sunt asociate cu stilul parental mai rece.

În afara nucleului median al amigdalei, corpilor striaţi şi pallidumului ventral şi alte structuri sunt implicate in procesări sociale şi ataşament. Astfel, cortexul orbitofrontal conţine neuroni care procesează feţele şi care sunt conectaţi cu sistemul dopaminergic reprezentând un sistem de modulare a comportamentului social explicând rolul recompensator pe care îl au asupra părinţilor comportamentul propriilor copii. Apoi, cortexul cingulat ventral se activează când oamenii îşi privesc partenerul iubit sau copiii. De asemenea, se activează când oamenii donează bani la modul altruist pentru a-i ajuta pe alţii. În timpul dezvoltării copilului, contactul ocular are o importanţă deosebită în formarea circuitului dopaminergico-peptidergic cu rol recompensator care răspunde ulterior la stimuli sociali (Skuse şi Gallagher, 2008). Neuronii din orbitofrontal procesează predominant recompense primite de către cineva in timp ce neuronii dintr-o parte a cortexului cingulat anterior encodează atât primirea de către cineva a recompensei cât şi alocarea recompenselor către altcineva, iar neuronii din altă parte a cortexului cingulat procesează doar alocarea recompensei către altcineva. Deci cortexul cingulat reprezintă un nod computaţional care leagă recompensa socială de impărtăşirea ei.

7.2.5. Mecanismele neuronale ale excluderii sociale

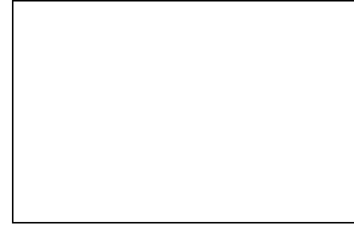
Zona prefrontală ventrală dreaptă conectată cu cingulatul anterior rostral şi subgenual, se activează în situaţia

în care suntem excluşi dintr-o activitate sau grup social ca urmare a unei greşeli proprii. Zona rostrală şi ventrală a cingulatului anterior (ariile 32 şi 24) este sensibilă la tipul de feedback primit în situaţii sociale (acceptare/respingere). Aceste zone se suprapun în mare măsură peste zonele activate în cazul evaluării subiective a intensităţii durerii fizice, explicând senzaţia de durere fizică ce acompaniază deseori respingerea de către persoane de referinţă sau pierderea unei persoane dragi. Atunci când suntem respinşi de cineva se activează zone precum cortexul cingulat anterior dorsal, insula anterioară, cortexul somatosenzorial şi insula posterioară, structuri implicate şi in evaluarea intensităţii durerii fizice. În cortexul cingulat se află neuronii Von Economo care posedă mulţi receptori V1a ai vasopresinei. Cingulatul subgenual joacă un rol cheie în controlul funcţiilor hipotalamusului – care eliberează neuromodulatorii oxitocină şi vasopresină – cu rol în ataşamentul social. Un volum mai redus al cingulatului este asociat cu stiluri de ataşament nesigur. Vasopresina reprezintă deci un modulator al comportamentului social şi emoţiilor sociale (frică, agresiune, anxietate) ea impactând conectivitatea dintre zonele supragenuale şi subgenuale cingulate şi astfel funcţionarea reţelei amigdală-cortex median prefrontal răspunzătoare de reglarea emoţiilor.

Modificări în volumul cingulatului subgenual sunt asociate cu sentimentul acut de respingere socială şi depresie. Pacienţii depresivi care experienţiază sentimente acute de vină şi regret, au un volum mai redus al cortexului ventromedian prefrontal/cingulat subgenual (ariile 11, 12, 25), la fel şi cei anxioşi.

Cingulatul anterior ventral (care este e fapt format din zona posterioară a orbitofrontalului median ariile 11 şi 12 şi cingulatul subgenual – aria 25) are cea mai puternică inervaţie pe bază de serotonină fiind legată prin neuroni serotonergici de sistemul limbic. Zona subgenuală este formată din 4 straturi neuronale dens interconectate cu sistemul dopaminergic şi cu cel serotonergi. Un nivel scăzut de serotonină corelează cu sensibilitatea la respingere socială şi pierdere, acest nivel scăzând dramatic în aceste situaţii, fapt care conduce la femei în general la panică iar la bărbaţi în general la impulsivitate agresivă. O mutaţie a genei HRT2 care produce receptorul 2A al serotoninei este asociată cu popularitatea, el explicând până la 8% din această dimensiune. Apoi, părinţii care posedă varianta mai puţin eficientă a genei HRT2 combinată cu mutaţia rs53576 a genei care produce receptorul oxitocinei au un răspuns mai sensibil la nevoile emoţionale ale copiilor. E interesant că mutaţiile combinate

AVPR1a şi SLC6A4 sunt asociate cu memoria muzicală şi cea fonologică, fiind mai frecvent întâlnite în familiile cu mai multe generaţii de muzicieni. Oamenii care posedă varianta scurtă a genei transportorului serotoninei sunt mai sensibili la stimuli care semnifică ameninţarea cu respingerea socială.





7.3. ***Îndrumar pentru autoverificare***

Sinteza unităţii de învăţare 7

- Diverse date experimentale sugerează o puternică conexiune neuronală între dragostea romantică şi stările euforice declanşate de droguri aşa că mai mulţi autori formulează în mod distinct o strânsă conexiune între ataşament şi adicţie
- Studiile neuro-endocrine, celulare şi comportamentale efectuate pe diferite specii de mamifere, începând de la şoareci şi până la primate, au arătat că neuropeptidele opiacee endogene (endorfinele) sunt implicate în formarea şi menţinerea ataşamentului între indivizi, şi, în acelaşi timp, aceste studii demonstrează o strânsă legătură între procesele de ataşament şi sistemele neuronale ale recompensei
- Endorfinele se numesc opiacee endogene pentru că au două tipuri de efecte similare cu ale opiului, morfinei şi heroinei : ele sunt asociate cu starea de euforie şi inhibă respiraţia. Ele sunt asociate cu ataşamentul social, în sensul că acesta se asociază cu niveluri crescute ale endorfinelor iar ataşamentul dintre mamă şi copil depinde de sistemele opioide endogene
- Oxitocina modulează căile recompensei şi cele implicate în procesarea informaţiei sociale, precum şi cele ale percepţiei limbajului, mai exact a intonaţiei vocii. Oxitocina este asociată cu comportamentul socio-sexual, actul sexual, graviditatea, lactaţia, ataşamentul matern şi formarea cuplurilor prin formarea preferinţei faţă de partener, este implicată în memoria feţelor, inferarea de stări mentale ale altora, generozitate, monitorizarea pericolului social, altruism, empatie, exprimarea fricii şi anxietăţii
- Vasopresina (cunoscută şi sub numele de hormon antidiuretic) este tot o neuropeptidă care la nivel central influenţează comportamentul socio-sexual la masculi – inclusiv comportamentele agresive, erecţia, ejacularea, teritorialitatea, apărarea partenerului şi ataşamentul în cuplu. Vasopresina reprezintă deci un modulator al comportamentului social şi emoţiilor sociale (frică, agresiune, anxietate)
- Vasopresina este asociată cu nivelul de testosteron şi de estrogeni sugerând că

vasopresina este o purtătoare a dominanţei masculine

- Stilul parental sau maternal timpuriu afectează comportamentul ulterior. Mecanismele epigenetice sunt sensibile la experienţele postnatale şi influenţează activitatea ulterioară a acestor hormoni având efecte asupra comportamentului social. Receptorii oxitocinei şi vasopresinei sunt susceptibili de reglare epigenetică iar diferenţele de la maturitate pot fi explicate prin circumstanţele de mediu timpurii, precum grija maternă
- Oxitocina acţionează asupra circuitului dopaminergic, iar acesta creşte efectele ei implicate în diverse forme de condiţionare. Efectele s-ar observa în special în nucleul accumbens şi nucleul median al amigdalei, ambele bogate în receptori ai oxitocinei, şi s-ar concretiza în memoria socială şi recunoaşterea socială
- Cuplarea dopaminei de receptorii D2 este asociată cu capitalul social al individului, care poate fi văzut ca o balanţă între rangul social şi reducerea stresului de către suportul social şi ataşamente. Statutul social ridicat, un sentiment puternic al suportului social şi nivele scăzute ale evitării sociale sunt asociate cu cuplarea crescută a dopaminei de receptorii D2
- Zona rostrală şi ventrală a cingulatului anterior (ariile 32 şi 24) este sensibilă la tipul de feedback primit în situaţii sociale (acceptare/respingere). Aceste zone se suprapun în mare măsură peste zonele activate în cazul evaluării subiective a intensităţii durerii fizice, explicând senzaţia de durere fizică ce acompaniază deseori respingerea de către persoane de referinţă sau pierderea unei persoane dragi

Concepte şi termeni de reţinut

Opioide endogene, neuropeptide, oxitocină, vasopresină, grooming, receptori ai oxitocinei şi vasopresinei, respingere socială, dominanţă

Teste de evaluare/autoevaluare

1. **Care sunt funcţiile endorfinelor:**
   a. formarea şi menţinerea ataşamentului între indivizi
   b. stări de euforie
   c. starea de anxietate

2. **Care sunt funcţiile oxitocinei:**
   a. comportamentul socio-sexual
   b. actul sexual
   c. graviditatea
   d. lactaţia
   e. ataşamentul matern
   f. formarea cuplurilor prin formarea preferinţei faţă de partener
   g. implicată în memoria feţelor
   h. inferarea de stări mentale ale altora
   i. generozitate

j. monitorizarea pericolului social
k. empatie
l. exprimarea fricii şi anxietăţii

3. Care sunt funcţiile vasopresinei:

a. comportamentul socio-sexual la masculi
b. erecţia
e. ejacularea
f. teritorialitatea
g. apărarea partenerului şi ataşamentul în cuplu
h. emoţii sociale (frică, agresiune, anxietate)

4. Ce rol au receptorii dopaminei în menţinerea unei relaţii:

a. receptorul D1 păstrează relaţia curentă
b. receptorul D1 favorizează formarea unei noi relaţii
c. receptorul D2 favorizează formarea unei noi relaţii
d. receptorul D2 păstrează relaţia curentă



Bibliografie obligatorie:

Nelson, C.A., Luciana, M. (editori) *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience,* MIT Press, Cambridge, MA, 2001

Unitatea de învăţare 8

CELE 3 REŢELE MAJORE ALE CREIERULUI

Cuprins



8.1. **Introducere**

Studiile imagistice din ultimii 13 ani folosind tehnica resting-state fMRI, au evidenţiat că atunci când stăm relaxaţi fără să facem nimic, creierul are fluctuaţii între o stare introspectivă şi una extrospectivă. De regulă, ori de câte ori subiecţii unui experiment primesc indicaţia să se relaxeze şi să se abţină în a se angaja în vreo activitate mentală, apar automat procesări care sunt denumite introspective. Alte studii care au analizat conectivitatea interneuronală în stare de repaus au identificat cel puţin trei mari reţele: una numită Central-Executivă (sau atenţională dorsală) formată din dorsolateralul prefrontal şi parietalul posterior, una de procesare a stimulilor semnificativi (sau atenţională ventrală) formată din zona ventrolaterală prefrontală, lobulul parietal inferior, cortexul insular anterior şi cingulatul anterior, şi una Default formată din zona ventromediană prefrontală şi cingulatul posterior. Primele două mai sunt denumite „extrospective” iar ultima „introspectivă”.

8.2. **Obiectivele şi competenţele unităţii de învăţare**

***Obiectivele unităţii de învăţare*:**

- prezentarea reţelei atenţionale dorsale şi a rolului său
- prezentarea reţelei atenţionale ventral şi a rolului său
- prezentarea reţelei Default şi a rolului său

***Competenţele unităţii de învăţare*:**

- realizarea de către studenţi a rolului jucat de către reţeaua atenţională dorsală în controlul asupra comportamentului
- realizarea de către studenţi a rolului jucat de către reţeaua atenţională ventrală în controlul asupra comportamentului
- realizarea de către studenţi a rolului jucat de către reţeaua Default în construirea Sinelui



Timpul alocat unităţii: 2 ore



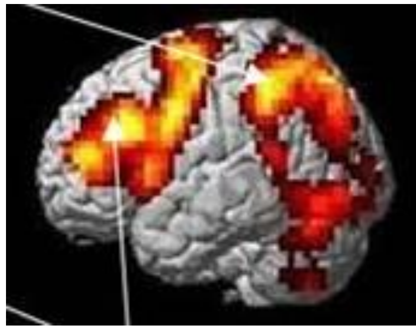
8.3. **Conţinutul unităţii de învăţare**

8.3.1. Reţeaua atenţională dorsală

Reţeaua atenţională dorsală cuprinde mai detaliat următoarele: sulcusul intraparietal (aria 7), lobulul parietal superior (aria 7), regiunea motorie suplimentară/şi cea pre-suplimentară (ariile 9, 8, 6), câmpul frontal ocular (aria 8) şi girusul frontal mijlociu drept (ariile 9, 10, 46). Ea este implicată în sarcini de căutare vizuală, urmărire cu privirea, memorie de lucru, aşteptarea unui stimul, monitorizarea mediului/comportamentului, verificarea similarităţii cu scopul/ţinta, precum şi în reamintirea intenţionată a unei informaţii în funcţie de scopul acţiunii. Această reţea este separată de cortexul vizual cu care se cuplează în sarcinile ce presupun procesarea atenţională a stimulilor vizuali.

Studiile privind reţelele cerebrale au arătat că în starea "extrospectivă" (opusă celei „introspective") sunt activate: dorsolateralul prefrontal (ariile 9, 46), cortexul inferior prefrontal (ariile 45, 44) şi aria motorie suplimentară adiacentă (aria 6), cortexul insular, lobulul parietal inferior (aria 40), cortexul parietal posterior (aria 7), cortexul temporal median (aria 37), cortexul occipital (aria 19). Zonele activate în starea extrospectivă sunt zonele care în mod normal sunt implicate în

procese atenţionale descendente şi ascendente, memorie de lucru, selecţia răspunsului într-o sarcină în funcţie de scop sau regulă, reprezentarea mentală a secvenţelor de acţiune, procesarea descendentă a ţintelor care sunt căutate după criterii menţinute activate în memoria de lucru, şi delimitarea figurilor de fond. Alături de structurile menţionate, trebuie amintit şi cingulatul posterior dorsal care este conectat cu reţeaua fronto-parietală dorsală şi este implicat şi controlul atenţional, el menţinând un câmp atenţional cât mai larg în timpul sarcinilor de atenţie.



Ritmurile cerebrale declanşate de această reţea sunt cele de unde alfa şi beta. Studiile electrofiziologice cuplate cu cele de imagistică au arătat că sincronia dintre zonele frontale şi cele parietale prezintă unde de frecvenţă mijlocie (22-44 Hz) în cazul sarcinilor de tip descendent ceea ce reflectă o transmitere a semnalelor în întregul creier şi comunicarea-colaborarea între diverse regiuni distale, în timp ce în cazul sarcinilor de tip ascendent apar în special unde de frecvenţă înaltă (35-55 Hz) care reflectă interacţiuni locale între regiuni apropiate.

Funcţiile de căutare atenţională, comutarea voluntară a atenţiei, memorie de lucru, control cognitiv, selectarea unui răspuns sau luarea deciziei, precum şi motivarea pentru sarcini ce presupun efort sau defăşurare în timp îndelungat sunt mediate de neurotransmiţătorul dopamină. Activitatea dopaminergică impactează zonele dorsolaterale prefrontale, cortexul cingulat, nucleul accumbens, corpii striaţi şi mezencefal.

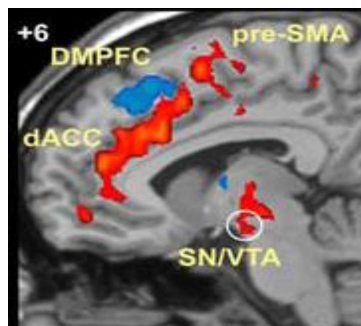
8.3.2. Reţeaua atenţională ventrală

Folosind tehnica resting state functional connectivity MRI (rs-fcMRI) care evidenţiază regiunile din substanţa cenuşie care sunt conectate funcţional în stare de repaus,

Dosenbach şi colab. (2007) au găsit două reţele implicate distinct în iniţierea, menţinerea şi controlul comportamentelor. Astfel, reţeaua cingulo-operculară alcătuită din zona dorsomediană prefrontală/cingulat dorsal, orbitofrontal lateral/insula anterioară şi fronto-polar, este implicată atât în iniţierea/pregătirea comportamentelor, cât şi în menţinerea regulii de execuţie şi în monitorizare/procesarea feedback-ului. Zona fronto-polară (aria 10) este responsabilă de implementarea unui set complex de reguli şi strategii. Iar reţeaua fronto-parietală (sau atenţională dorsală) alcătuită din sulcusul intraparietal (IPS), precuneus, cingulatul mijlociu şi dorsolateralul prefrontal este implicată în iniţierea controlului asupra comportamentului asigurând flexibilitate şi comutarea atenţiei.

La copiii (până la 9 ani) aceste două reţele sunt conectate la nivelul regiunilor dorsolaterale prefrontale şi fronto-polare iar regiunea dorsomediană prefrontală/cingulat dorsal este puternic conectată cu reţeaua fronto-parietală. Cu vârsta, apare o segregare între regiunea mediană prefrontală/cingulat dorsal şi reţeaua fronto-parietală, şi integrarea primei în reţeaua cingulo-operculară. La adulţi, sarcini atenţionale dificile (precum Stroop) pot duce la re-sincronizarea dintre fronto-parietal şi cingulo-opercular specifică la copii, re-sincronizare care dispare odată cu practica.

Alţii au denumit reţeaua cingulo-operculară "reţea atenţională ventrală", prin opoziţie cu cea dorsală. Această reţea s-a dovedit implicată în orientarea atenţiei la apariţia neaşteptată a unui stimul, într-o locaţie neaşteptată sau a unui stimul care are proprietăţi neaşteptate (se mai numeşte procesare ascendentă) dar şi în reamintirea spontană a unui eveniment sau detaliu datorată unui stimul din mediu şi în depistarea erorilor.



Studiile imagistice au găsit că reţeaua ventrală cuprinde joncţiunea temporo-parietală dreaptă (aria 39), lobulul parietal inferior (aria 40), cortexul frontal ventrolateral drept (ariile 44, 45) şi girusul frontal mijlociu drept (ariile 9, 10, 46). Reţeaua ventrală primeşte inputuri din zona parietală şi activează cingulatul anterior cu care are conexiuni puternice, care la rândul său activează reţeaua dorsală care implementează controlul executiv. Acest lucru se realizează indiferent de sarcini sau modalitate senzorială. Cingulatul şi insula anterioară posedă o categorie aparte de neuroni numiţi von Economo (vezi Capitolul 6) care permit conectarea între zone distale din creier – neuroni de proiecţie – astfel având loc transferul de informaţie dintr-o reţea în alta.

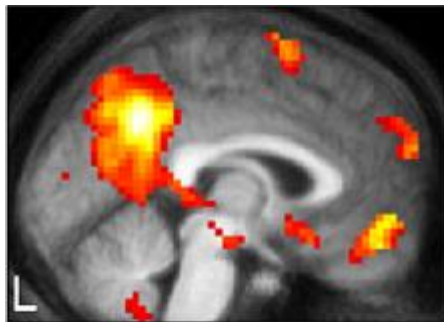
În afară de structurile menţionate mai este implicată şi amigdala – care se activează la apariţia oricărui stimul neaşteptat şi declanşează arousal. Amigdala bazolaterală se activează la apariţia stimulilor noi şi este conectată cu nucleul accumbens iar expunerea la stimuli noi creşte dopamina în nucleul accumbens, fenomen mai accentuat la persoanele anxioase, sau la cele care au stat multă vreme izolate. Efectul este de a se declanşa o motivaţie de evitare. Studiile au evidenţiat o corelaţie între supra-activarea corpilor striaţi drepţi şi panică şi evitare socială. Studii folosind tehnica ICA (Independent Component Analysis) care evidenţiază conectivitatea intrinsecă dintre reţelele neuronale (ICN) au relevat existenţa reţelei formată din zona orbitofrontală 47/12 şi cortexul insular anterior, cingulatul dorsal, aria pre-suplimentară motorie (ariile 6), amigdală, corpi striaţi, hipotalamus, talamus şi mezencefal, reţea care procesează informaţie interoceptivă vegetativă, dimensiunea emoţională a durerii, empatie faţă de durerea altora, respingerea socială, foamea dar şi faţa unei persoane iubite. Oamenii cu o mai puternică conectivitate între cingulatul dorsal şi restul reţelei prezintă o mai puternică anxietate anticipatorie.

Între cele două reţele atenţionale (dorsală şi ventrală) există suprapunere în principal la nivelul girusului frontal mijlociu şi a celui inferior (ariile 46, 45). Cele două reţele există chiar şi în stare de repaus funcţionând anticorelat, deci ele nu se creează spontan ci reprezintă traiecte neuronale distincte cu rol specific, dar operând prin schimb şi transfer de informaţie.

8.3.3. Reţeaua Default

În “starea introspectivă” creierul generează o gândire orientată către sine caracterizată prin elemente episodice sau autobiografice, planificarea şi simularea unor comportamente viitoare. În această stare sunt activate: cingulatul posterior/cortexul retrosplenial (ariile 29, 30, 23, 31), cortexul median prefrontal (aria 10), girusul paracingulat (ariile 9, 8, 32), cingulatul anterior rostral (aria 32) şi subgenual (aria 25), cortexul inferior prefrontal (ariile 47/45), girusul angular (aria 39), inferotemporalul (aria 21), polul temporal (aria 38) şi girusul parahipocampic (aria 36).

În starea introspectivă apar la nivel neuronal fluctuaţii spontane de frecvenţă joasă (sub 0,1 Hz), a căror frecvenţă măsurată prin EEG corelează cu fluctuaţiile înregistrate la nivelul semnalului BOLD înregistrat prin RMN funcţional, cu întindere pe zone largi din creier, şi care au fost interpretate ca formând o reţea, care pornind automat a fost denumită funcţionare sau reţea “Default”.



Reţeaua atenţională ventrală, cea dorsală şi cea Default sunt cuplate prin intermediul celei ventrale, şi mai ales prin cortexul insular anterior drept. Analiza GCA (Granger Causality Analysis) a indicat faptul că insula anterioară dreaptă – parte din reţeaua ventrală – reprezintă un nod care uneşte reţeaua dorsală cu cea Default. Practic reţeaua ventrală opreşte procesările aflate in permanent derulare in reţeaua Default şi mobilizează reteaua dorsală care trebuie să implementeze strategii comportamentale de rezolvare a situaţiei. Zona insulă-cingulat (sau cingulo-operculară) dreaptă are un rol fundamental în situaţiile de conflict, depistare erori sau în general de adaptare a comportamentului la schimbarea regulilor mediului sau sarcinii, reţeaua cingulo-operculară realizând comutarea pe noua stare sau de pe o stare pe alta. Ea intervine ori de câte ori trebuie iniţiată o acţiune sau când un pattern de acţiune existent trebuie modificat sau oprit şi decide

dacă o acţiune trebuie iniţiată în oricare dintre următoarele situaţii: a) procesarea de rutină a stimulilor eşuează în a genera suficientă informaţie în vederea declanşării unui răspuns – de exemplu selectarea dintre două variante de acţiune ca răspuns la un stimul ambiguu; b) apare dintr-o dată un motiv nou de acţiune; şi c) generarea unor acţiuni de explorare a mediului. În oricare dintre cele trei situaţii se declanşează acţiuni ale acestei reţele care suspendă controlul rutinier de tip stimul-răspuns şi comută spre controlul pe sistemul in-put voliţional.

Aşa cum am mai arătat, în "starea introspectivă" creierul generează o gândire orientată către sine caracterizată prin elemente episodice şi autobiografice, generarea de imagini spontane, dar şi planificarea şi simularea unor comportamente şi rezolvarea viitoare a unor probleme. Din alte studii se cunoaşte că regiunea prefrontală mediană (ariile 10, 32) este activată ori de câte ori ne gândim la propria stare afectivă (zona din vârful cortexului cingulat), precum şi la stările altora (zona din jurul cortexului cingulat), dar şi atunci când alocăm atenţie unei experienţe afective reamintite, indiferent de natura ei plăcută sau neplăcută, ne gândim la convingerile şi intenţiile altora, la dileme morale care presupun simularea mai multor alternative în vederea evaluării lor.

Apoi, cortexul posterior median este zona din creier care are cea mai ridicată activitate metabolică şi cea mai ridicată activare în stare de repaus. În această stare, zona cortexului posterior median (din care face parte cingulatul posterior) consumă cu 40% mai multă glucoză decât media emisferică. Cortexul posterior median este alcătuit din cingulatul posterior (aria 23), zona retrosplenială (ariile 29 şi 30), parietalul median (aria 7) şi precuneus (aria 31). S-a demonstrat faptul că zona retrosplenială (ariile 29 şi 30) este conectată anatomic cu cortexul dorsomedian prefrontal şi frontal median, cu cortexul ventromedian prefrontal, cingulatul anterior (aria 24), amigdala bazolaterală şi corpii striaţi formând o reţea implicată în procesare emoţională. O creştere în activitatea acestor zone se înregistrează atunci când un om este pus să-şi descrie trăsăturile de personalitate şi aspectul fizic, în schimb se dezactivează când trebuie să facă acelaşi lucru despre o altă persoană. De asemenea, zona retrosplenială se activează când ne amintim aspecte autobiografice. Zona cortexului posterior median este inclusă în mod tradiţional în reţeaua „Default", această zonă fiind văzută ca fiind un „nod de conectivitate" sau un „hub". Cortexul cingulat posterior are strânse conexiuni cu multe zone, acest lucru sugerând faptul că el reprezintă un hub

cortical. El este şi unul dintre cele mai active metabolic zone din creier atât în stare de relaxare cât şi în timpul sarcinilor cognitive. Zona intraparietală (aria 7) este conectată anatomic cu nucleul bazal a lui Meynert (unde se secretă acetilcolina), corpii striaţi, formaţiuni din hipocampus, zona motorie a cingulatului anterior (aria 24), zona premotorie (aria 6) şi dorsolateralul prefrontal (aria 46), formând o reţea implicată în planificarea acţiunilor. Prin acest circuit are loc o permanentă repetare internă sau simulare a secvenţelor comportamentale în vederea optimizării lor, concomitent cu evaluarea valorii de recompensă sau pedeapsă a rezultatului acestora.

Toate aceste abilităţi au în comun procese de simulare mentală folosite pentru a ne imagina evenimente dincolo de realitatea imediată. Reţeaua Default cuprinde două subsisteme distincte - unul care furnizează informaţii din memorie şi unul care participă la simulări mentale relevante Sinelui-ului. Funcţia sa adaptativă e a unui „simulator" care foloseşte experienţele trecute pentru a explora şi anticipa scenarii şi evenimente cu relevanţă socială sau personală.

Reţeaua Default se activează atunci când oamenii care au cunoştinţe despre politică sunt rugaţi să facă judecăţi privind aspecte politice. În schimb, când sunt rugaţi să facă acelaşi lucru oameni fără cunoştinţe despre politică, ei se folosesc de aşa-numita "reţeaua extrospectivă" ca şi când ar rezolva o problemă de tip nou sau un test de inteligenţă . La fel, oamenii care fac judecăţi despre personaje fictive care sunt descrise ca fiind fie similare fie diferite sociopolitic de ei înşişi, îşi activează reţeaua Default în cazul similarităţii sociopolitice şi nu în cazul nesimilarităţii. Aceste date confirmă implicarea reţelei Default în ceea ce s-ar putea numi Sine. Deşi nu a fost încă probată ipoteza, este posibil ca reţeaua Default să stea la baza unor emoţii precum mândrie, ruşine şi vină. Zona mediană a cortexului prefrontal (10 şi 32) este implicată aşa cum am arătat şi în evaluarea trăsăturilor proprii de personalitate sau fizice. Un element comun în procesele care se desfăşoară în reţeaua Default este analiza interacţiunilor complexe între oameni, care sunt percepuţi ca fiind sociali, interactivi şi emotivi într-o măsură similară cu noi înşine (vezi aspectele legate de empatie şi comportamente prosociale descrise in Capitolul 6).

În psihologia socială conceptul de „Sine" este legat de procesări cu referinţă personală, trăsături proprii sau stimă de sine. Există şi un anume efect mnezic al Sinelui-ului, studiile relevând faptul că oamenii procesează mai uşor şi reţin mai bine informaţia legată de ei personal („cât de bine te descrie

cuvântul cutare?”) decât informaţia legată de alte persoane. Diverse studii au indicat zona mediană prefrontală ca fiind asociată cu orice înseamnă Sine. Astfel ea este implicată în introspective - atunci când oamenii sunt solicitaţi să se descrie ca trăsături sau stări emoţionale de moment (dezgust, frică, tristeţe, furie, veselie) - dar şi să-şi aducă aminte evenimente care li s-au întâmplat, sau să vorbească despre atitudinile şi preferinţele lor. Ea este implicată şi în evaluarea unor produse/obiecte ca fiind pozitive/dezirabile sau negative/indezirabile, sau în evaluarea unor secvenţe de film cu încărcătură emoţională (vezi aspectele legate de condiţionarea apetitivă din debutul acestui subcapitol).

Această zonă este asociată şi cu inferarea de stări mentale sau cunoştinţe deţinute/manifestate de alte persoane, sau atunci când oamenii fac atribuţii privind cauza comportamentului unei alte persoane (datorat unei stări sau trăsături şi nu datorat situaţiei), când oamenii îşi formează o primă impresie despre cineva dar şi când joacă jocuri competitive împotriva unei alte persoane şi nu împotriva unui computer. Suprapunerea de procesări referenţiale, atitudinale, preferenţiale şi sociale în zona mediană prefrontală indică faptul că toate acestea se bazează pe un set comun de operaţii, iar conţinutul auto-referenţial şi social reprezintă ceva aparte ca procesare în creier, separat de alte tipuri de procesări. Cortexul cingulat subgenual (aria 25) – parte din reţeaua Default – procesează valoarea asignată Sinelui, iar activitatea din această zonă este alterată în depresie si corelează cu schimbările în dispoziţie afectivă induse de inflamaţii şi infecţii. Deci, provocările majore pe care le simte subiectiv o persoană, valoarea personală şi sentimentul de well-being sunt asociate cu modificări în aria 25, iar deciziile privind Sinele şi estimările consecinţelor lor se iau în această zonă împreună cu zona ventromediană prefrontală adiacentă.

Reţeaua Default are o traiectorie de dezvoltare, conectivitatea interemisferică fiind puternică la 6 ani, dar nu şi cea anterio-posterioară dintre zonele parietale/cingulat posterior şi mediane prefrontale care ajung la nivelul adulţilor la 21 de ani, sugerând un rol important al experienţelor de viaţă în modelarea ei (vezi sinapsogeneza şi neurogeneza adultă), precum şi faptul că stresorii timpurii pot cauza anormalităţi în dezvoltarea acesteia şi fiind astfel un factor predispozant spre depresie. Reţeaua Default prezintă anormalităţi şi la pacienţii cu schizofrenie, Alzheimer şi autism.



8.4. ***Îndrumar pentru autoverificare***

Sinteza unităţii de învăţare 8

- Studiile imagistice din ultimii 13 ani folosind tehnica resting-state fMRI, au evidenţiat că atunci când stăm relaxaţi fără să facem nimic, creierul are fluctuaţii între o stare introspectivă şi una extrospectivă
- Reţeaua atenţională dorsală cuprinde mai detaliat următoarele: sulcusul intraparietal (aria 7), lobulul parietal superior (aria 7), regiunea motorie suplimentară/şi cea pre-suplimentară (ariile 9, 8, 6), câmpul frontal ocular (aria 8) şi girusul frontal mijlociu drept (ariile 9, 10, 46)
- Reţeaua atenţională dorsală este implicată în sarcini de căutare vizuală, urmărire cu privirea, memorie de lucru, aşteptarea unui stimul, monitorizarea mediului/comportamentului, verificarea similarităţii cu scopul/ţinta, precum şi în reamintirea intenţionată a unei informaţii în funcţie de scopul acţiunii
- Reţeaua atenţională ventral este alcătuită din zona dorsomediană prefrontală/cingulat dorsal, orbitofrontal lateral/insula anterioară, fronto-polar, joncţiunea temporo-parietală dreaptă (aria 39), lobulul parietal inferior (aria 40), girusul frontal mijlociu drept (ariile 9, 10, 46), amigdala şi nucleul accumbens
- Reţeaua atenţională ventrală s-a dovedit implicată în orientarea atenţiei la apariţia neaşteptată a unui stimul, într-o locaţie neaşteptată sau a unui stimul care are proprietăţi dar şi în reamintirea spontană a unui eveniment sau detaliu datorată unui stimul din mediu şi în depistarea erorilor
- Reţeaua Default este formată din cortexul cingulat posterior/cortexul retrosplenial (ariile 29, 30, 23, 31), cortexul median prefrontal (aria 10), girusul paracingulat (ariile 9, 8, 32), cingulatul anterior rostral (aria 32) şi subgenual (aria 25), cortexul inferior prefrontal (ariile 47/45), girusul angular (aria 39), inferotemporalul (aria 21), polul temporal (aria 38) şi girusul parahipocampic (aria 36)
- Reţeaua Default cuprinde două subsisteme distincte - unul care furnizează informaţii din memorie şi unul care participă la simulări mentale relevante Sinelui-ului. Funcţia sa adaptativă e a unui „simulator" care foloseşte experienţele trecute pentru a explora şi anticipa scenarii şi evenimente cu relevanţă socială sau personală

Concepte şi termeni de reţinut

Stare extrospectivă şi introspectivă, reţea atenţională dorsală şi ventrală, reţea Default, Sine, gânduri autoreferenţiale

Teste de evaluare/autoevaluare

1. **Care sunt funcţiile reţelei atenţionale dorsale:**
   a. căutare vizuală
   b. urmărire cu privirea
   c. memorie de lucru
   d. aşteptarea unui stimul
   e. monitorizarea mediului/comportamentului
   f. verificarea similarităţii cu scopul/ţinta
   g. reamintirea intenţionată a unei informaţii în funcţie de scopul acţiunii

2. **Care sunt funcţiile reţelei atenţionale ventrale:**
   a. orientarea atenţiei la apariţia neaşteptată a unui stimul, într-o locaţie neaşteptată sau a unui stimul care are proprietăţi
   b. în reamintirea spontană a unui eveniment sau detaliu datorată unui stimul din mediu
   c. în depistarea erorilor
   d. în memorarea acţiunilor

3. **Care sunt funcţiile reţelei Default:**
   a. „simulator" care foloseşte experienţele trecute pentru a explora şi anticipa scenarii şi evenimente cu relevanţă socială sau personală
   b. orientează atenţia către mişcare
   c. stă la baza unor emoţii precum mândrie, ruşine şi vină
   d. procesări referenţiale, atitudinale, preferenţiale şi sociale
   e. provocările majore pe care le simte subiectiv o persoană, valoarea personală şi sentimentul de well-being

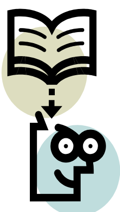
Bibliografie obligatorie:

Cîrneci, D. *Three anti-correlated neuronal networks managing brain activity; A review*. Romanian Journal of Neurology, Vol. X, Nr. 1, pp 19-26, 2011

Unitatea de învăţare 9

UNDE ESTE SINELE IN CREIER

Cuprins



91. Obiectivele şi competenţele unităţii de învăţare

***Obiectivele unităţii de învăţare*:**

– prezentarea reţelelor din creier care stochează datele privind Sinele şi care apără Sinele

– prezentarea reţelei din creier care declanşează anxietatea, suprapunearea ei peste reţeaua durerii şi conexiunile cu sistemul nervos vegetativ

– prezentarea modului cum controlabilitatea mediului procesată de către creier declanşează stresul

– prezentarea modului în care stresul afectează circuitele creierului şi conduce la depresie

.

***Competenţele unităţii de învăţare*:**

– înţelegerea de către studenţi a modului în care este reprezentat Sinele în creier

– familiarizarea studenţilor cu reţelele din creier unde se declanşează anxietatea

– înţelegerea de către studenţi a modului cum apare stresul

– realizarea de către studenţi a măsurii în care stresul afectează creierul



Timpul alocat unităţii:3 ore



9.2. **Conţinutul unităţii de învăţare**

9.2.1. Protejarea Sinelui şi anxietatea

Aşa cum am văzut in creier există o aşa-numită reţea ventrală care se activează in situaţia in care ne intâlnim cu ceva nou, neaşteptat, incert sau in general când există o eroare in predicţie in ce priveşte mersul evenimentelor. Această reţea este cuplată cu mecanismele creierului implicate in procesarea durerii, şi in general cu procesarea stimulilor cu relevanţă deosebită, de regulă cu semnificaţie biologică. Astfel putem infera că rolul acesteia este de a pune organismul in poziţia de a reacţiona la o schimbare neaşteptată, posibil periculoasă. Dacă reţeaua Default poate fi văzută ca o reţea a Sinelui-ului, reţeaua ventrală este reţeaua de apărare a Sinelui-ului. Odată activată, ea mentine o stare de anticipare/vigilenţă, creierul simulând variante de viitor posibile şi pregătind răspunsuri la acestea. Noi simţim conştient aceste procese ca fiind frică sau anxietate. Frica se referă la un stimul sau eveniment mai concret şi mai apropiat temporal, in timp ce anxietatea la evenimente mai distale sau la mediul din jur in general perceput ca incontrolabil. O activitate prea puternică in reteaua ventrală poate fi interpretată ca o reactie exagerată de apărare a Sinelui-ului.

În anticiparea unui eveniment neplăcut s-au identificat ca fiind implicate zona dorsomediană prefrontală/cortex cingulat anterior, cortexul insular anterior, orbitofrontalul lateral, zona retrosplenială/cingulat posterior, amigdala, nucleul accumbens, şi corpi striaţi iar oamenii care au scoruri

ridicate la scalele *"Tensiune-Anxietate"* a chestionarului PANAS (Positive Affect Negative Affect Scale) prezintă un nivel mai ridicat de activare în stare de repaus în următoarele zone (o circulaţie sangvină locală mai accentuată, măsurată cu ajutorul RMN funcţional): cortexul median prefrontal drept (aria 10), zona cingulatului anterior drept (aria 32), zona girusului frontal mijlociu stâng (ariile 10/46), sulcusul temporal superior drept (aria 39) şi cortexul cingulat posterior/retrosplenial (ariile 29, 30, 23, 31) – adică reţeaua ventrală şi cea Default.

Toate studiile care au înregistrat activitatea creierului, fie prin ERPs fie prin tehnici imagistice, în situaţia de aşteptare a unui stimul aversiv au relevat implicarea zonei mediane prefrontale (aria 10), şi a cingulatului anterior dorsal (ariile 24 şi 32) precum şi subgenual (25) şi a orbitofrontalului lateral (47). La fel, folosind tot ERPs s-a descoperit că în situaţia în care un stimul care apărea la periferia câmpului vizual era prezis de un indicator cu valoare aversivă (o faţă furioasă) erau implicate într-o măsură semnificativă cingulatul anterior şi zona premotorie adiacentă (aria 6), cortexul orbitofrontal (aria 47), cingulatul posterior (aria 31) şi amigdala. În plus, studiile anatomice au indicat faptul că zona dorsală a cingulatului anterior este bogată în neuroni ce procesează durerea, şi aceeaşi zonă se activează atunci când simţim frica. Folosind PET, s-a observat că în situaţia de anticipare a unui şoc dureros, prezis de către un sunet, în zona prefrontală mediană (aria 10/32) precum şi în cortexul cingulat subgenual (ariile 24 şi 25) scade fluxul sangvin. Această scădere a fluxului sangvin regional corelează invers cu starea de anxietate a subiecţilor, cei care simt cel mai puţin anxietatea anticipatorie având cea mai puternică reducere, în timp ce cei mai anxioşi prezentând nici o reducere, sau chiar o creştere a fluxului sangvin. Diferenţele inter-individuale se reflectă însă la nivelul cortexului cingulat dorsal (ariile 32, 24).

9.2.2. Anxietatea, reţeaua durerii şi sistemul nervos vegetativ

Studii din ultimii ani au demonstrat că anticiparea durerii se realizează printr-o componentă atenţională situată în zona dorsală-caudală a cingulatului iar activarea în zona caudală corelează direct cu intensitatea fricii sau anticipării aversive. Subiecţii cu nivelul cel mai mare de activare în aşteptarea stimulării dureroase nu au capacitatea de a aştepta

stimularea, preferând o stimulare dureroasă imediată unei aşteptări prelungite. Stresul creşte fluxul sangvin în zona cortexului prefrontal dorsomedian (ariile 10, 9, 8 şi partial 32), această zonă exercitând o influenţă modulatoare asupra expresiei emoţionale, controlând reflexul de tresărire la apariţia bruscă a unui stimul, precum şi rata cardiacă şi activitatea cardiovasculară, declanşate de către amigdală. Amigdala primeşte inputuri dinspre zona frontală şi cortexul insular, iar în prezenţa stimulilor aversivi sau în situaţia de anticipare a unui stimul aversiv amigdala exercită, la rândul ei, o puternică influenţă asupra cortexului median prefrontal.

Cortexul cingulat anterior dorsal şi cortexul insular anterior drept activează sistemul nervos simpatic (parte a sistemului nervos vegetativ). În plus, se ştie că cortexul insular anterior este implicat în minimizarea riscului într-o situaţie de deciziei în condiţii de incertitudine împreună cu amigdala. Alegerile riscante, precum şi aşa-numitele greşeli „risk aversion" (în care oamenii nu-şi asumă riscuri atunci când ar trebui să o facă) sunt precedate de activarea corpului insular anterior, acesta realizând predicţia pierderii. Influenţa insulei este maximă când oamenii comută din alegeri risk-seeking spre risk-aversive. De asemenea, activarea în orbitofrontalul lateral (aria 47) prezice diferenţele interindividuale în percepţia riscului într-o situaţie de decizie. Se ştie că oamenii sunt de două ori mai sensibili la posibilitatea pierderii unor bunuri decât la cea a câştigării unora. De altfel, studiile au arătat că zonele implicate în procesarea câştigului – corpii striaţi, cortexul ventromedian prefrontal, girusul cingulat anterior, şi orbitofrontalul lateral îşi scad activitatea cu cât creşte mărimea posibilei pierderi. Zona ventromediană prefrontală/orbitofrontal median participă la semnalarea unei posibile pierderi, dezactivarea ei fiind proporţională cu mărimea pierderii. De asemenea, ea semnalează şi dorinţa de a plăti o sumă de bani pentru a evita o mâncare neplăcută. Aşa cum am văzut, aceste zone din cortexul median (10/32) şi ventromedian prefrontal (24 şi 25) sunt strâns conectate de sistemul limbic – amigdală, hipotalamus (axa HPA), prin aceste conexiuni declanşându-se corelatele viscerale şi motorii ale emoţiilor.

Zona ventromediană prefrontală nu este parte din reţeaua ventrală ci din cea Default. Implicarea ei in anticipări negative/anxietate demonstrează faptul că există o conexiune funcţională intre cele două reţele. O zonă din partea anterioară a cortexului cingulat anterior se ştie că este implicată în anxietate şi depresie. Unii cercetători au găsit că această zonă la maimuţe posedă neuroni care sunt organizaţi pe procese

oponente – ei procesând motivaţii pozitive şi negative. Distribuţia spaţială a acestora se suprapune în această zonă, exceptând o sub-zonă unde sunt mai numeroşi neuronii care encodează valoarea negativă. În mod semnificativ, stimularea acestei zone favorizează deciziile negative, această tendintă fiind blocată de medicaţia anxiolitică. Această zonă s-ar putea să fie critică pentru reglarea emoţiilor negative şi anxietăţii. Persoanele diagnosticate cu tulburare de personalitate antisocială (APD) prezintă o reducere de până la 11% a volumului substanţei cenuşii din cortexul ventral prefrontal. Aceşti oameni se caracterizează printr-un comportament dezinhibat, cautător de senzaţii, riscant şi iresponsabil, fără a ţine cont de posibilele consecinţe negative. Oamenii neurotici reacţionează mai puternic la incertitudine, ei preferând chiar să îndure discomfortul unui feedback negativ decât să suporte lipsa unui feedback. Ei văd necunoscutul ca fiind mai ameninţător decât o fac alţi oameni, iar această trăsătură este produsă de o activitate crescută în reţeaua neuronală care leagă amigdala de cingulatul rostral, activitate comună în tulburările anxioase. Această supra-activare a amigdalei şi cingulatului rostral şi o cuplare mai deficitară între cele două afectează integrarea eficientă a informaţiei şi deci adaptarea emoţională şi comportamentală, şi este produsă de o prezenţă mai accentuată şi stocare mai îndelungată a dopaminei în această reţea. Studiile funcţionale au arătat o corelaţie pozitivă între activarea amigdaliană şi cea din partea de jos a cortexul cingulat (sau ventrală) şi o corelaţie negativă între activarea părţii de sus a cingulatul (sau dorsală) şi a zonei prefrontale mediane pe de o parte şi activarea amigdalei pe de alta. Aceste date sugerează o buclă funcţională prin care amigdala influenţează cingulatul ventral şi este inhibată de zona mediană prefrontală şi a cingulatului dorsal. Iar persoanele anxioase prezintă o activare mai slabă a zonei mediane prefrontale/cingulatul rostral (ariile 10/32) precum şi a zonelor laterale prefrontale ventrolaterale (ariile 47/45) şi dorsolaterale (9, 46) ca răspuns la stimuli distractori aversivi, semn al unui control atenţional mai redus asupra acestora, deci o procesare accentuată care interferează cu sarcina de bază. Datele imagistice au relevat faptul că zona dorsală a cingulatului anterior se activează similar la adulţi şi la adolescenţi în cazul semnalării unei ameninţări explicite, severe, activare însoţită de evitarea comportamentului riscant. În schimb, dacă pedeapsa potenţială este una moderată sau prezentată ambiguu iar comportamentul respectiv poate conduce la recompensă, activarea cingulatului dorsal în pre-decizie este mai slabă la adolescenţi, sesizarea conflictului risc/recompensă fiind una

diminuată, iar comportamentul este unul ce favorizează riscul.

Zona subgenuală (aria 25) a cortexului cingulat prezintă la om cea mai mare densitate de neuroni pe bază de serotonină şi este o zonă ce primeşte proiecţii numeroase de la amigdală. Serotonina este un modulator fundamental al circuitelor cortico-limbice care susţin emoţiile. Unul dintre receptorii serotoninei (5-HT2A) are funcţia de a modula „anxietatea de conflict", prin intermediul său cortexul exercitându-şi influenţa descendentă asupra procesării stimulilor noi, nefamiliari, precum şi a ameninţării şi riscului. Aceşti receptori sunt exprimaţi în special în cortex, corpii striaţi, hipocamp şi amigdală şi influenţează fluxul informaţional condus prin amigdală, influenţând abilitatea amigdalei de a controla răspunsurile vegetative, endocrine şi comportamentale declanşate de către stimulii ameninţători. Receptorii hormonului de stres cortizol din cortexul cingulat subgenual sunt implicaţi în efectul de feedback negativ al cortizolului asupra activităţii axei HPA în condiţii de stress. Mai exact, partea dreaptă a subgenualului mediază activitatea simpaticului şi a axei HPA, în timp ce partea stângă controlează inhibitor partea dreaptă. Cingulatul subgenual participă la controlul sistemului vegetativ parasimpatic care controlează activitatea sistemului vegetativ simpatic. Cortexul cingulat ventral şi subgenual drepte, precum şi cortexul insular stâng activează sistemul nervos parasimpatic influenţând inhibitor sistemul simpatic cu efecte asupra ratei cardiace, ratei şi amplitudinii respiraţiei şi conductanţei electrice a pielii. Variabilitatea ratei cardiace (adică neregularităţi de la o bătaie la alta) reflectă controlul parasimpatic asupra nodulului sinusal prin intermediul nervului Vag. Disfuncţii la nivelul acestei zone conduc la o slabă activitate inhibitorie a parasimpaticului şi deci un "ton" vegetativ accentuat.

Zona ventromediană prefrontală/cingulat anterior rostral şi subgenual se activează în condiţiile percepţiei unei posibile ameninţări, distale în timp sau spaţiu, iar disfuncţii ale acestei zone sunt asociate cu anxietatea. În această zonă se găsesc neuronii de proiecţie Von Economo care posedă receptori de tipul 5-HT2B ai serotoninei (care sunt rari în restul creierului) dar sunt numeroşi în stomac şi intestin unde promovează contracţiile muşchilor netezi responsabile de mişcările peristaltice. Neuronii Von Economo se descarcă în condiţiile ameninţării cu o pedeapsă în condiţii de incertitudine, iar activarea receptorilor 5-HT2B poate fi relaţionată cu capacitatea activităţii stomacului şi intestinelor de a semnaliza un pericol iminent.

9.2.3. Controlabilitatea mediului şi stresul

Cortexul cingulat ventral este responsabil de reducerea fricii în situaţia în care percepem stressorul ca fiind controlabil prin proiecţiile pe care le are la nivelul amigdalei bazolaterale. Pe lângă această zonă ventromediană prefrontală, mai participă şi hipocampul. Studiile realizate pe şoareci au arătat că atunci când un stresor este controlabil, activarea nucleului care secretă serotonină este inhibată de zona ventromediană prefrontală. Deci, această regiune are rol în controlul inhibitor asupra nucleilor din trunchiul cerebral în condiţiile percepţiei unei situaţii ca fiind controlabile. Activitatea în cingulatul ventral corelează cu tendinţa indivizilor de a se aştepta să trăiască mai mult, să fie sănătoşi, să subestimeze probabilitatea unui divorţ şi să supraestimeze şansele lor pe piaţa muncii – deci a fi în general optimişti. Aceeaşi zonă prezintă disfuncţii la pacienţii depresivi care sunt mult mai pesimişti. Deci, integrarea eficientă a informaţiilor autobiografice şi reglarea emoţiilor sprijină proiecţiile pozitive în viitor. Se pare că zona ventromediană prefrontală parte din reţeaua Default modulează activitatea in reţeaua ventrala alături de hipocamp, formaţiune co-optată şi ea in reţeaua Default.

Când o situaţie incertă se prelungeşte şi o percepem ca fiind incontrolabilă, intrăm într-o stare hipervigilentă în care căutăm noi strategii de răspuns sau încercăm în mod repetat, inflexibil, vechile strategii. Starea subiectivă este una de anxietate. Această fază este reprezentată biochimic de o activare masivă a sistemului simpatic de către adrenalină şi noradrenalină, şi de o creştere moderată a cortizolului. Diferite studii au evidenţiat faptul că amigdala se activează în situaţiile în care este posibilă apariţia unui stimul aversiv, iar situaţia are un puternic caracter de ambiguitate sau nesiguranţă. În aceste situaţii, amigdala prin conexiunile sale declanşează aşa-numita stare de vigilenţă. Un stresor deci activează amigdala care, la rândul ei, activează sistemul nervos simpatic, care excită glandele adrenale, iar acestea produc adrenalină. Proiecţiile amigdalei către hipotalamus conduc la secreţia de adrenalină şi noradrenalină, creşterea activităţii sistemului nervos simpatic şi a arousalului. Ca rezultat, inima ne bate mai repede, respiraţia devine mai precipitată şi superficială. Hormonii numiţi „de stress” – adrenalina şi cortizolul - mobilizează energia necesară muşchilor, cresc activitatea cardiovasculară şi opresc alte activităţi ne-esenţiale în acel moment, cum ar fi creşterea. Expunerea la stressori

necontrolabili conduce iniţial la o creştere a dopaminei în nucleul accumbens urmată de o scădere sub nivelul normal, in cazul in care incontrolabilitatea se prelungeşte. Creşterea iniţială este asociată cu tentativele de adaptare la stres (şi este mediată de noradrenalină) în timp ce scăderea cu percepţia ineficienţei tentativelor de adaptare.

Studiile imagistice au arătat o supra-activare a amigdalei la pacienţii anxioşi, cu atacuri de panică, cu stress postraumatic, cu tulburare de personalitate borderline şi depresivi, precum şi un volum diminuat al amigdalei stângi la pacienţii depresivi.

9.2.4. Stresul cronic, depresia şi afectarea circuitelor creierului

Dacă stresorul este în continuare prezent şi realizăm că strategiile încercate sunt ineficiente, răspunsul biochimic devine unul dominat de cortizol. Cortizolul inhibă locus coeruleus, noradrenalina şi dopamina scad dramatic, organismul încetează să încerce adaptarea, omul devine mai puţin vigilent, nu se mai poate concentra, nu se mai mişcă, tonusul muscular scade, scade apetitul alimentar şi sexual, apar tulburări de somn. Cortizolul este în concentraţii mari la oamenii anxioşi şi depresivi şi este implicat în simptomele de "burnout". Dereglări ale axei HPA se regăsesc la pacienţii cu depresie majoră şi la cei cu stres post-traumatic.

Răspunsul la stres este de regulă trecător, pentru că efectele sale (imunosupresoare, inhibarea creşterii şi creşterea catabolismului) sunt dăunătoare pe termen lung. Totuşi, atunci când stressul devine cronic el este însoţit de probleme digestive şi cardiovasculare, conducând de asemenea, la afectarea ADN-ului. Trebuie făcută diferenţa intre stresul acut şi starea de anxietate, pe de o parte, şi stresul cronic, de durată, pe de alta. Dacă anxietatea este declanşată in reţeaua ventrală şi induce modificări la nivelul acesteia, stresul cronic afectează zone largi din creier, cuprinzând reţelele dorsală si Default. Practic el afectează conectivitatea intre nodurile-urile de conexiuni (sau reţele majore) din creier şi astfel schimbul de informaţii intre zone distale. De asemenea, el are un efect negativ asupra mecanismelor de invăţare non-emoţionale, care sunt răspunzătoare de explorare şi invăţarea lucrurilor noi, complexe, diferite de cele deja cunoscute. Am putea spune că ce numim depresie cronică este o boală degenerativă care afectează capacitatea de adaptare la nou.

Stresul cronic afectează conexiunile dintre cortexul prefrontal şi hipocamp conexiune necesară unei consolidări

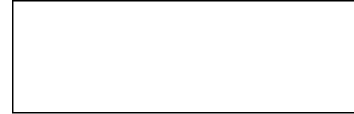
flexibile a informaţiei noi. Studiile RMNf şi DTI realizate de către van Wingen şi colab. (2012) pe veterani din Afganistan, înainte de a pleca şi după încheierea stagiului, au relevat că stresul prelugit reduce activitatea şi integritatea mezencefalului, iar această modificare afectează atenţia susţinută. Aceste modificări se normalizează la 1,5 ani după încetarea stresului. Prin contrast, acest stres de luptă induce o reducere persistentă a conectivităţii între mezencefal şi cortexul prefrontal, deci alterările induse de stres sunt doar parţial reversibile. Creşterea cortizolului pe fond de stres afectează procesele de memorie de lucru din cortexul median prefrontal. Veteranii din Vietnam cu stres post-traumatic au dificultăţi în a-şi accesa amintiri personale, în special cele amorsate de cuvinte ce desemnau trăsături, fie pozitive ("loial"), fie negative ("vinovat"). Prin contrast, veteranii ce nu au stres post-traumatic nu au aceste probleme.

Concentraţii crescute de cortizol şi glutamat, precum şi disfuncţii a receptorilor serotoninei sunt factori ce contribuie la reducerea terminaţiilor nervoase ale neuronilor (dendrite şi spini dendritici) în cortexul cingulat subgenual (ariile 24 şi 25). E suficientă o expunere de 1 săptămână la stres pentru a apare asemenea reduceri. Dintre ariile orbitofrontale, aria 24 a girusului cingulat anterior (parte a cortexului subgenual) primeşte cea mai densă inervaţie dopaminegică. Neuronii dopaminergici participă la encodarea informaţiei privind stimulii ce prezic recompensa precum şi neconcordanţele dintre predicţia şi apariţia de fapt a recompensei. Acesta ar fi mecanismul neural prin care disfuncţiile cortexului subgenual ar altera percepţiile hedonice, simptom comun în tulburările depresive. Studiile PET au evidenţiat că metabolismul glucozei este anormal de scăzut la pacienţii depresivi în cortexul subgenual, ceea ce conduce la următoarele concluzii: în depresie o activitate redusă a cortexului subgenual (precum şi un volum diminuat al nucleului accumbens) este asociată cu o stimulare dopaminergică diminuată în circuitul mezolimbic. Acest lucru, alături de disfuncţii ale zonei orbitofrontale conduc la o absenţă a procesării recompenselor, apatie şi anhedonie. Pacienţii cu istorie de tulburare depresivă majoră (MDD) aflaţi în remisie prezintă o anormalitate de flux sangvin în timpul unei proceduri de inducere a stării de tristeţe în zona cortexului cingulat subgenual (ariile 24 şi 25).

În general stresul afectează circuitele prefrontale şi favorizează activitatea corpilor striaţi şi amigdalei, în felul acesta afectând performanţa în sarcini care necesită memorie de lucru, operaţii complexe şi flexibilitate şi facilitând performanţa în sarcinile simple sau supra-învăţate şi

condiţionarea aversivă clasică.

.





9.3. ***Îndrumar pentru autoverificare***

Sinteza unităţii de învăţare 9

- Reţeaua Default poate fi văzută ca o reţea a Sinelui-ului iar reţeaua atenţională ventrală este reţeaua de apărare a Sinelui-ului. Odată activate, ele vor mentine o stare de anticipare/vigilenţă, creierul simulând variante de viitor posibile şi pregătind răspunsuri la acestea
- Oamenii care au scoruri ridicate la scalele *"Tensiune-Anxietate*" a chestionarului PANAS (Positive Affect Negative Affect Scale) prezintă un nivel mai ridicat de activare în stare de repaus în următoarele zone: cortexul median prefrontal drept (aria 10), zona cingulatului anterior drept (aria 32), zona girusului frontal mijlociu stâng (ariile 10/46), sulcusul temporal superior drept (aria 39) şi cortexul cingulat posterior/retrosplenial (ariile 29, 30, 23, 31) – adică reţeaua ventrală şi cea Default.
- Studii din ultimii ani au demonstrat că anticiparea durerii se realizează printr-o componentă atenţională situată în zona dorsală-caudală a cingulatului iar activarea în zona caudală corelează direct cu intensitatea fricii sau anticipării aversive. Subiecţii cu nivelul cel mai mare de activare în aşteptarea stimulării dureroase nu au capacitatea de a aştepta stimularea, preferând o stimulare dureroasă imediată unei aşteptări prelungite
- Când o situaţie incertă se prelungeşte şi o percepem ca fiind incontrolabilă, intrăm într-o stare hipervigilentă în care căutăm noi strategii de răspuns sau încercăm în mod repetat, inflexibil, vechile strategii. Starea subiectivă este una de anxietate. Această fază este reprezentată biochimic de o activare masivă a sistemului simpatic de către adrenalină şi noradrenalină, şi de o creştere moderată a cortizolului
- Cortexul cingulat ventral este responsabil de reducerea fricii în situaţia în care percepem stressorul ca fiind controlabil. Activitatea în cingulatul ventral corelează cu tendinţa indivizilor de a se aştepta să trăiască mai mult, să fie sănătoşi, să subestimeze probabilitatea unui divorţ şi să supraestimeze şansele lor pe piaţa muncii – deci a fi în general optimişti. Aceeaşi zonă prezintă disfuncţii la pacienţii depresivi care sunt mult mai pesimişti
- Studiile imagistice au arătat o supra-activare a amigdalei la pacienţii anxioşi, cu atacuri de panică, cu stress postraumatic, cu tulburare de personalitate borderline

şi depresivi, precum şi un volum diminuat al amigdalei stângi la pacienţii depresivi

- Trebuie făcută diferenţa intre stresul acut şi starea de anxietate, pe de o parte, şi stresul cronic, de durată, pe de alta
- Dacă anxietatea este declanşată in reţeaua ventrală şi induce modificări la nivelul acesteia, stresul cronic afectează zone largi din creier, cuprinzând reţelele dorsală si Default. Practic el afectează conectivitatea intre nodurile-urile de conexiuni (sau reţele majore) din creier şi astfel schimbul de informaţii intre zone distale. De asemenea, el are un efect negativ asupra mecanismelor de invăţare non-emoţionale, care sunt răspunzătoare de explorare şi invăţarea lucrurilor noi, complexe, diferite de cele deja cunoscute. Am putea spune că ce numim depresie cronică este o boală degenerativă care afectează capacitatea de adaptare la nou
- Concentraţii crescute de cortizol şi glutamat, precum şi disfuncţii a receptorilor serotoninei sunt factori ce contribuie la reducerea terminaţiilor nervoase ale neuronilor (dendrite şi spini dendritici) în cortexul frontal şi în hipocamp
- În general stresul afectează circuitele prefrontale şi favorizează activitatea corpilor striaţi şi amigdalei, în felul acesta afectând performanţa în sarcini care necesită memorie de lucru, operaţii complexe şi flexibilitate şi facilitând performanţa în sarcinile simple sau supra-învăţate şi condiţionarea aversivă clasică

Concepte şi termeni de reţinut

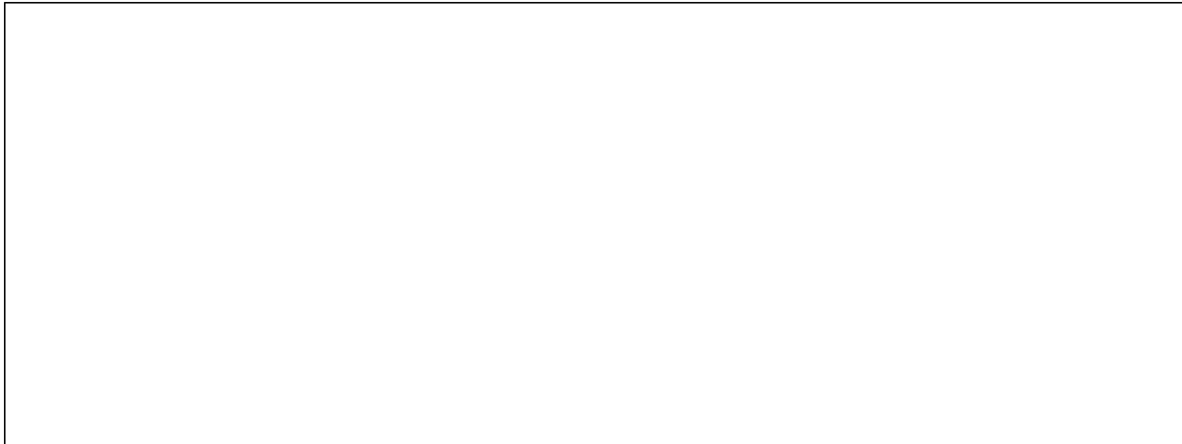
Stres post-traumatic, controlabilitatea mediului, burnout, cortizol, axa HPA

Teste de evaluare/autoevaluare

1. **Ce legătură există între Sine şi anumite reţele ale creierului:**
   a. reţeaua Default poate fi văzută ca o reţea a Sinelui-ului
   b. reţeaua atenţională ventrală este văzută ca o retea a Sinelui-ului
   c. reţeaua Default poate fi văzută ca o reţea de apărare a Sinelui-ului
   d. reţeaua atenţională ventrală este reţeaua de apărare a Sinelui-ului

2. **Ce se întâmplă în creier când percepem o situaţie ca fiind incontrolabilă:**
   a. intrăm într-o stare hipervigilentă în care căutăm noi strategii de răspuns sau încercăm în mod repetat, inflexibil, vechile strategii
   b. starea subiectivă este una de anxietate
   c. starea subiectivă este una de concentrare calmă
   d. această fază este reprezentată biochimic de o activare masivă a sistemului simpatic de către adrenalină şi noradrenalină, şi de o creştere moderată a cortizolului
   e. cortexul cingulat ventral este responsabil de reducerea fricii în situaţia în care percepem stressorul ca fiind controlabil

3. **Ce modificări produce stresul în creier:**
   a. stresul afectează circuitele prefrontale
   b. contribuie la reducerea terminaţiilor nervoase ale neuronilor (dendrite şi spini dendritici) în cortexul frontal şi în hipocamp
   c. afectează conectivitatea intre nodurile-urile de conexiuni (sau reţele majore) din creier şi astfel schimbul de informaţii intre zone distale
   d. favorizează activitatea corpilor striaţi şi amigdalei
   e. afectează performanţa în sarcini care necesită memorie de lucru, operaţii complexe şi flexibilitate
   f. facilitează performanţa în sarcinile simple sau supra-învăţate şi condiţionarea aversivă clasică
   g. are un efect negativ asupra mecanismelor de invăţare non-emoţionale, care sunt răspunzătoare de explorare şi invăţarea lucrurilor noi, complexe, diferite de cele deja cunoscute



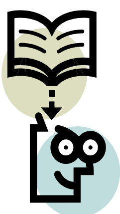
Bibliografie obligatorie:

Canli, T. (editor) *Biology of Personality and Individual Differences,* The Guilford Press, New York, 2006

Unitatea de învăţare 10

RELAŢIA CREIERULUI CU ORGANISMUL

Cuprins



10.1. **Obiectivele şi competenţele unităţii de învăţare**

***Obiectivele unităţii de învăţare*:**

- prezentarea modului prin care creierul modulează sistemul cardiovascular
- prezentarea interacţiunilor dintre creier şi sistemul digestiv prin intermediul sistemului nervos enteric
- prezentarea interacţiunilor dintre sistemul nervos şi cel imunitar
- prezentarea impactului pe care îl au relaţiile interpersonale asupra imunităţii
- prezentarea rolului unor component ale sistemului imunitar în învăţare şi plasticitatea creierului
-

***Competenţele unităţii de învăţare*:**

- realizarea de către studenţi a modului prin care activitatea nervoasă impactează sănătatea cardiovasculară şi digestivă
- realizarea de către studenţi a relaţiei strânse dintre imunitate şi activitatea mentală
- familiarizarea studenţilor cu căile prin care sistemul imunitar contribuie la buna funcţionare a sistemului nervos

 **Timpul alocat unităţii:** 2 ore



10.2. Conţinutul unităţii de învăţare

10.2.1. Creierul şi bolile cardiovasculare

Spuneam în capitolul anterior că unul dintre receptorii serotoninei (5-HT2A) are funcţia de a modula „anxietatea de conflict", prin intermediul său cortexul exercitându-şi influenţa descendentă asupra procesării stimulilor noi, nefamiliari, precum şi a ameninţării şi riscului. Iar aceşti receptori sunt exprimaţi în special în cortex, corpii striaţi, hipocamp şi amigdală şi influenţează fluxul informaţional condus prin amigdală, influenţând abilitatea amigdalei de a controla răspunsurile vegetative, endocrine şi comportamentale declanşate de către stimulii ameninţători. În cortex, aceşti receptori se găsesc in cortexul cingulat subgenual (aria 25). Am văzut de asemenea că partea dreaptă a subgenualului mediază activitatea simpaticului şi a axei HPA, în timp ce partea stângă controlează inhibitor partea dreaptă. Cingulatul subgenual participă la controlul sistemului vegetativ parasimpatic care controlează activitatea sistemului vegetativ simpatic. Cortexul cingulat ventral şi subgenual drepte, precum şi cortexul insular stâng activează sistemul nervos parasimpatic influenţând inhibitor sistemul simpatic cu efecte asupra ratei cardiace, ratei şi amplitudinii respiraţiei şi conductanţei electrice a pielii. Variabilitatea ratei cardiace (adică neregularităţi de la o bătaie la alta) reflectă controlul sistemului nervos parasimpatic asupra nodulului sinusal prin intermediul nervului Vag. Disfuncţii la nivelul acestei zone conduc la o slabă activitate inhibitorie a parasimpaticului şi deci un "ton" vegetativ accentuat. Disfuncţii îndelungate ale acestui mecanism sunt răspunzătoare de crearea de boli cardiace.

10.2.2. Relaţia creierului cu sistemul digestiv

De asemenea, spuneam în capitolul anterior că zona ventromediană prefrontală/cingulat anterior rostral şi subgenual se activează în condiţiile percepţiei unei posibile ameninţări, distale în timp sau spaţiu, iar în această zonă se găsesc neuronii de proiecţie Von Economo care posedă receptori de tipul 5-HT2B ai serotoninei care sunt rari în restul creierului dar sunt numeroşi în stomac şi intestin unde promovează contracţiile muşchilor netezi responsabile de mişcările peristaltice. Neuronii Von Economo se descarcă în condiţiile ameninţării cu o pedeapsă în condiţii de incertitudine, iar activarea receptorilor 5-HT2B poate fi relaţionată cu capacitatea activităţii stomacului şi intestinelor de a semnaliza un pericol iminent.

Este cazul acum să explicăm existenţa acestor receptori din creier în intestin. Aici îşi are locul un al treilea sistem nervos (după cel central şi cel vegetativ) şi anume sistemul nervos enteric (trebuie spus că şi inima are un mini-sistem nervos). Sistemul nervos enteric uman conţine 100 milioane de neuroni (cam câţi sunt într-un creier de şobolan), mai mulţi decât în şira spinării sau în sistemul vegetativ. Ei sunt de cel puţin 14 tipuri, folosesc toţi neurotransmiţătorii şi neuromodulatorii din creier şi detectează diverşi parametrii ce guvernează relaţia dintre gazdă şi simbioţi precum: distorsiuni ale mucoasei, contracţii ale muşchilor intestinali, modificări în chimia intestinului şi detectarea produselor bacteriene. De asemenea, ei controlează circulaţia sangvină în intestin şi secreţia de fluide de-a lungul mucoasei epiteliumului. Mai mult, neuronii enterici folosesc transmitători precum catecolaminele, acetilcolina şi diverse neuropeptide ce inervează aria interfoliculară în care sunt procesaţi antigenii comensuali, iar o asemenea inervaţie modulează răspunsul imunitar faţă de aceste organisme comensuale. Celulele entero-endocrine există în epiteliu fiind sensibile la ce se întâmplă în lumen şi eliberând peste 20 de hormoni.

95 % din serotonină este găzduită în intestine unde acţionează asupra unor receptori specifici care la rândul lor pornesc secreţia enzimelor digestive şi mişcările peristaltice. Serotonina este implicată şi în Sindromul Intestinului Iritabil, pacienţii cu acest sindrom având un deficit al proteinei transportoare a serotoninei (despre care am vorbit în contextul rolului său în condiţionarea aversivă). Aceşti hormoni acţionează asupra sistemului nervos enteric. Sistemul imunitar are conexiuni strânse cu aceste celule. Ambele sisteme formează un trio cu sistemul imunitar adaptativ şi cu cel

înnăscut, interacţionând dinamic. 90% din fibrele nervului vag (parte a sistemului vegetativ) poartă informaţii de la intestine la creier. Senzaţiile de "fluturaşi în stomac" sunt cauzate de hormonii de stres eliberaţi de către organism în situaţia de "fugă sau luptă". Stresul suprastimulează şi nervii din esofag cauzând senzaţia de "strângere de gât". Majoritatea pacienţilor cu anxietate sau depresie au alterată funcţia gastro—intestinală iar stresul cronic din copilărie produce tulburări intestinale la omul adult.

10.2.3. Relaţia sistem nervos-sistem imunitar

Faptul că serotonina este secretată in cea mai mare măsură in intestin şi controlează sistemul nervos de la acest nivel interacţionând cu sistemul imunitar nu trebuie să surprindă. Se pare că sistemul imunitar este doar o replică mai puţin sofisticată a sustemului nervos, un fel de rudă mai săracă a acestuia. El derivă din fratele mai mare şi păstrează elemente constitutive şi funcţionale similare.

Noi nu avem un sistem imunitar, ci două – unul înnăscut şi unul adaptativ sau dobândit. Imunitatea înnascută reprezintă un mecanism nespecific de apărare faţă de antigeni pe care organismul il mobilizează imediat sau în câteva ore după expunerea la microbi. Cu acest tip de imunitate ne naştem şi ea este răspunsul iniţial al organismului de eliminare a microbilor şi prevenire a infecţiilor. În cadrul sistemului imunitar adaptativ (AIS) doar câteva limfocite B şi T recunosc fiecare un organism străin (microb, bacterie, virus). Aceste celule trebuie apoi să se înmulţească rapid pentru a produce suficiente celule necesare a declanşa un răspuns imunitar eficient împotriva unui anume organism străin, iar acest lucru necesită câteva zile. În acest rastimp patogenul ar putea produce un rău considerabil, şi de aceea sistemul imunitar înnăscut este esenţial. Sistemul imunitar adaptativ este activat de mult mai vechiul şi non-specificul sistem imunitar înnăscut (care reprezintă principalul sistem de protecţie faţă de patogeni la toate fiinţele), imunitatea adaptativă fiind declanşată atunci când un patogen trece de sistemul imunitar înnăscut şi generează un nivel-prag de antigeni. AIS are abilitatea de a memora şi recunoaşte patogeni specifici (de a genera imunitate) şi de a lansa atacuri de fiecare dată când este întâlnit acel patogen. Aceasta se numeşte imunitate adaptativă deoarece sistemul imunitar al organismului se pregăteşte pentru provocări viitoare, spre deosebire de cel innăscut.

Sistemul imunitar adaptativ a apărut prima oară la

vertebratele cu fălci acum 450 milioane de ani si a evoluat intr-un interval de timp de mai putin de 20 milioane de ani. Acest lucru s-a întâmplat datorită unei inserţii a unor gene de la bacterii în genomul vertebratelor. Cum s-a ajus la aceasta? Sistemul imunitar adaptativ a apărut la primii peşti cu mandibulă. Apariţia fălcilor osoase a schimbat meniul peştilor primitive, dar această modificare a necesitat şi dezvoltarea unui sistem digestiv mai complex. Acesta trebuia sa conţină elemente care să poată digera noul tip de hrană, iar aceste elemente au fost furnizate de către bacterii. Doar că aceste bacterii trebuiau ţinute sub control, pentru că deşi benefice in tractul digestiv ele puteau dăuna organismului odată ieşite din acesta. Se pare că aceste bacterii au furnizat genele necesare coabitării cu ele în sistemul digestiv al peştilor. Astfel s-a creat sistemul imunitar adaptativ iar mecanismele sistemului imunitar adaptativ au rezolvat gestionarea acestei probleme de coabitare, furnizând organismelor vertebrate un mijloc sofisticat de a controla alte organisme comensuale (adică bacterii) cu care trăiau în simbioză. AIS a furnizat astfel un sistem adiţional de control a simbiozei cu organismele comensuale – bacterii şi alte organisme non-patogene, sistemul imunitar adaptativ operând în mod activ în eşantionarea şi tolerarea microbilor non-patogeni.

Trebuie spus că in corpul uman sunt de 10 ori mai multe celule străine decât celule proprii – majoritatea bacterii. Infectarea începe după naştere când copiii ingerează aceste bacterii de pe pielea şi din laptele mamei. Aceste bacterii din gură şi nas ajung în esofag, stomac şi intestine unde se localizează. Se estimează că există aproximativ 500 de specii care trăiesc în intestinul unui adult. Aceste bacterii sunt esenţiale în procesarea hranei dar şi pentru imunitate, ele influenţând dezvoltarea sistemului imunitar adaptativ. Cum ajută AIS la managementul relaţiilor cu organismele comensuale? Un aspect important al acestui management îl reprezintă crearea unei partiţionări anatomice în care să trăiască aceste organisme (piele, branhii, gura, intestin subţire, colon, organe reproducătoare). Acestor "spatii antigenice" li s-au adăugat elemente fiziologice şi de control furnizate de către sistemul nervos enteric şi celulele entero-endocrine. Sistemul nervos enteric astfel furnizează informaţii organismului privind mişcări ale tubului digestiv (contracţii, dilatări) şi schimbări chimice şi furnizează informaţii fiziologice şi de control ce complementează pe cele ale AIS. Aceste informaţii extind considerabil abilitatea AIS de a controla organismele comensuale.

10.2.4. Imunitatea şi relaţiile sociale

Sistemul imunitar şi cel nervos periferic sunt văzute în mod tradiţional ca servind funcţii diferite. Totuşi, demarcaţia dintre ele devine tot mai subţire datorită datelor privind inflamaţia neurogenică. Neuronii au receptori pentru durere (nociceptori), iar aceştia posedă multe dintre căile moleculare de recunoaştere a pericolului specifice celulelor imunitare (adică limfocitelor), iar în cadrul răspunsului la pericol sistemul nervos periferic comunică cu cel imunitar formând un mecanism protector integrativ. Studiile din ultimii ani au relevat că neurotransmiţătorii clasici exercită o influenţă considerabilă asupra funcţionării sistemului imunitar. Astfel, limfocitele exprimă receptori pentru principalii neurotransmiţători precum glutamatul, dopamina, acetilcolina, noradrenalina sau serotonina. Niveluri ridicate plasmatice ale noradrenalinei, adrenalinei şi dopaminei în condiţii de stres influenţează funcţionarea limfocitelor şi monocitelor având efect imunosupresor. De asemenea, limfocitele şi celulele dendritice sunt capabile să sintetizeze şi să elibereze acetilcolină, dopamină, serotonină şi glutamat.

Densa reţea de fibre senzoriale si vegetative din ţesutul nervos periferic permit o modulare neuronală rapidă, atât locală cât şi sistemică, a imunităţii. Emisfera dreaptă la toate vertebratele are un rol important în răspunsul la nou dar şi la pericol iar studiile au evidenţiat o corelaţie directă între activarea mai ridicată în stare de repaus a zonei frontală dreaptă şi nivelul de cortizol, şi o corelaţie inversă între aceasta şi nivelul de imunocite din sânge. Sistemul nervos central reglează sistemul imunitar prin următorul mecanism: activarea axei HPA suprimă genele care declanşează inflamaţia (de exemplu IL-6, IL-1β şi TNFα) iar activarea sistemului simpatic conduce la eliberarea de noradrenalină în organele limfoide precum şi în vase şi ţesuturi vasculare, şi alte ţesuturi periferice, astfel aparând reacţii inflamatorii. Fibrele sistemului nervos simpatic pot de asemenea stimula glandele adrenale care eliberează adrenalina în circulaţia sistemică. Aceşti neurotransmiţători pot facilita răspunsurile inflamatorii şi expresia genelor menţionate mai sus.

Studiile au identificat ca regiuni neuronale sensibile la pierdere socială amigdala, cortexul cingulat anterior dorsal şi insula anterioară, iar în ce priveşte mecanismele implicate în conexiunea socială, cortexul ventromedian prefrontal, corpii striaţi şi hipotalamusul. Percepţia ameninţării legăturilor noastre sociale se pare că este procesată de către aceeeaşi reţea neuronală care răspunde la ameninţări fizice. Similar, tăria

legăturilor sociale este procesată în reţeaua de recompensă care inhibă mecanismele ce răspund la ameninţare. Corelatele neurocognitive ale pierderii sociale pot fi mediatori importanţi ai înţelegerii relaţiilor dintre social şi sănătate.

Într-o cercetare s-a descoperit că oamenii care au un nivel bazal mai ridicat în sânge al unei molecule imunitare care declanşează inflamaţie (numită IL-6) sunt mai sensibili la respingere socială. Câteva studii au relevat faptul că evaluarea socială nefavorabilă (critică) şi respingerea socială corelează cu nivele mai crescute de IL-6 şi alte molecule similare, care sunt asociate cu activări ridicate în zonele din creier care procesează respingerea socială, adică cingulatul dorsal (aria 24) şi insula anterioară – sau reţeaua atenţională ventrală. Acest pattern de activări reprezintă o trăsătură stabilă şi mediază răspunsul inflamator la stress social. Cele două structuri sunt conectate cu hipotalamusul şi trunchiul cerebral şi fac parte din reţeaua visceromotorie care controlează răspunsul endocrin şi vegetative. Deşi cele două sunt parte şi din reţeaua de percepţie a durerii, studiile au implicat aşa cum am văzut aceste structuri într-un sistem mai general de stress/anxietate pe care îl activează orice tip de evenimente negative declanşând răspunsuri inflamatorii. Alte studii au evidenţiat că scoruri ridicate la scalele Positive Relations with Others ale chestionarului PWB corelează invers cu nivelul bazal de IL-6. Positive Relations with Others reprezintă un indicator al integrării sociale. S-a constatat că atitudinea de tip suportiv/empatic a cadrelor medicale în timpul relaţiei cu pacientul conduce la dublarea secreţiei de molecule care răspund la boală la 48 ore după vizita la medic, precum şi la scurtarea duratei răcelii acelor pacienţi. Suportul social perceput de o persoană depinde de receptorii D2 ai dopaminei din corpii striaţi, dopamina realizând o mai bună cuplare cu aceştia la persoanele care percep un suport social mai puternic, au o poziţie socială mai ridicată şi sunt mai puţin expuse la adicţii.

10.2.5. Sistemul imunitar şi învăţarea

Putem spune că suntem ceea ce ne amintim, iar studiile relevă faptul că ceea ce ne amintim poate fi influenţat de activitatea sistemului imunitar. O proteină numită Protein-Kinaza R (PKR) a fost iniţial identificată ca sensor al infecţiei virale, dar funcţia ei în creier a fost mult timp necunoscută. Recent s-a descoperit că lipsa PKR facilitează învăţarea şi memoria în câteva sarcini comportamentale care se bazează pe hipocamp. Aceste date arată că PKR modulează activitatea

rețelelor neuronale implicate în stocarea episoadelor în memorie. În plus, se știe că apar probleme privind învățarea dependentă de hipocamp și lobul frontal la pacienții cu boli ce impactează sistemul imunitar precum HIV/SIDA, iar anxietatea și tulburările depresive sau bipolare caracterizate prin deficite cognitive se caracterizează și prin niveluri ridicate de molecule inflamatoare. De altfel, administrarea experimentală a acestor molecule afectează consolidarea memoriilor dependente de hipocamp. De asemenea, moleculele inflamatoare gen IL-6 scad neurogeneza adultă. Ele se știe că sunt mai prezente în organism în condiții de stres cronic.

Scoruri ridicate la scalele Purpose in Life și Environmental Mastery ale chestionarului PWB (considerate indicatori ai well-being-ului) corelează invers cu nivelul bazal de IL-6. Environmental Mastery este un indicator al percepției subiective asupra mediului și un predictor al exercitării cu success a controlului asupra vieții personale cum ar fi renunțarea la fumat. Alte molecule imunitare din girusul dentat al hipocampului precum IL-4 și Interferonul gamma produse de către limfocite conduc la neurogeneză adultă. Expunerea șoarecilor la medii îmbogățite sau efortul fizic cresc numărul de limfocite T din sânge, iar la oameni, stimularea timp de 1,5 ore a lobului frontal cu jocuri de bridge crește numărul de limfocite T din sânge.



10.3. *Îndrumar pentru autoverificare*

Sinteza unității de învățare 10

- Cortexul cingulat ventral și subgenual drepte, precum și cortexul insular stâng activează sistemul nervos parasimpatic influențând inhibitor sistemul simpatic cu efecte asupra ratei cardiace, ratei și amplitudinii respirației și conductanței electrice a pielii. Variabilitatea ratei cardiace (adică neregularități de la o bătaie la alta) reflectă controlul sistemului nervos parasimpatic asupra nodulului sinusal prin intermediul nervului Vag. Disfuncții la nivelul acestei zone conduc la o slabă activitate inhibitorie a parasimpaticului și deci un "ton" vegetativ accentuat. Disfuncții îndelungate ale acestui mecanism sunt răspunzătoare de crearea de boli

cardiace

- Zona ventromediană prefrontală/cingulat anterior rostral şi subgenual conţine neuroni Von Economo şi se activează în condiţiile percepţiei unei posibile ameninţări care posedă receptori de tipul 5-HT2B ai serotoninei care sunt rari în restul creierului dar sunt numeroşi în stomac şi intestin unde promovează contracţiile muşchilor netezi responsabile de mişcările peristaltice. Neuronii Von Economo se descarcă în condiţiile ameninţării cu o pedeapsă în condiţii de incertitudine, iar activarea receptorilor 5-HT2B poate fi relaţionată cu capacitatea activităţii stomacului şi intestinelor de a semnaliza un pericol iminent
- 95 % din serotonină este găzduită în intestine unde acţionează asupra unor receptori specifici care la rândul lor pornesc secreţia enzimelor digestive şi mişcările peristaltice. Serotonina este implicată şi în Sindromul Intestinului Iritabil
- Sistemul nervos enteric uman conţine 100 milioane de neuroni (cam câţi sunt într-un creier de şobolan), mai mulţi decât în şira spinării sau în sistemul vegetativ. Ei sunt de cel puţin 14 tipuri, folosesc toţi neurotransmiţătorii şi neuromodulatorii din creier
- Senzaţiile de "fluturaşi în stomac" sunt cauzate de hormonii de stres eliberaţi de către organism în situaţia de "fugă sau luptă". Stresul suprastimulează şi nervii din esofag cauzând senzaţia de "strângere de gât". Majoritatea pacienţilor cu anxietate sau depresie au alterată funcţia gastro—intestinală iar stresul cronic din copilărie produce tulburări intestinale la omul adult
- Sistemul nervos central reglează sistemul imunitar prin următorul mecanism: activarea axei HPA suprimă genele care declanşează inflamaţia iar activarea sistemului simpatic conduce la eliberarea de noradrenalină în organele limfoide precum şi în vase şi ţesuturi vasculare, şi alte ţesuturi periferice, astfel aparând reacţii inflamatorii
- Percepţia ameninţării legăturilor noastre sociale se pare că este procesată de către aceeeaşi reţea neuronală care răspunde la ameninţări fizice. Similar, tăria legăturilor sociale este procesată în reţeaua de recompensă care inhibă mecanismele ce răspund la ameninţare. Corelatele neurocognitive ale pierderii sociale pot fi mediatori importanţi ai înţelegerii relaţiilor dintre social şi sănătate
- Se ştie că apar probleme privind învăţarea dependentă de hipocamp şi lobul frontal la pacienţii cu boli ce impactează sistemul imunitar precum HIV/SIDA, iar anxietatea şi tulburările depresive sau bipolare caracterizate prin deficite cognitive se caracterizează şi prin niveluri ridicate de molecule inflamatoare

Concepte şi termeni de reţinut

Sistem nervos enteric, sistem imunitar innăscut şi adaptativ, reacţii inflamatorii, well-being, limfocite, nociceptori

Teste de evaluare/autoevaluare

1. **Ce parametrii organici influenţează cortexul cingulat prin sistemul simpatic:**
   a. rata cardiacă
   b. rata şi amplitudinea respiraţiei
   c. conductanţa electrică a pielii
   d. senzaţia de foame

2. **Ce simptome organice produce stresul:**
   a. senzaţie de "fluturaşi în stomac" şi "strângere de gât" în esofag
   b. creşte temperatura periferică
   c. majoritatea pacienţilor cu anxietate sau depresie au alterată funcţia gastro—intestinală
   d. stresul cronic din copilărie produce tulburări intestinale la omul adult

3. **Daţi exemple privind legăturile dintre sistemul imunitar şi problemele pshice:**
   a. ameninţările la adresa relaţiilor sociale conduc la inflamaţii
   b. învăţarea dependentă de hipocamp şi lobul frontal la pacienţii cu boli ce impactează sistemul imunitar precum HIV/SIDA
   c. copiii cu autism sunt mai expuşi la febră
   d. anxietatea şi tulburările depresive sau bipolare caracterizate prin deficite cognitive se caracterizează şi prin niveluri ridicate de molecule inflamatoare

Bibliografie obligatorie:

Cîrneci, D. *Creierul imunitar*. Psihiatru.ro, Anul VI, Nr. 22, 3/2010, pp 52-56, 2010
Cîrneci, D. *Evoluţia creierului prin encefalizare, sau de ce schimbarea e dureroasă*. Psihiatru.ro, Anul VI, Nr. 23, 4/2010, pp 18-23, 2010

Damasio, A. *The feeling of what happpens; Body and Emotions in the Making of Consciousness,* Harcourt Brace, New York, 1999

Răspunsuri la testele de evaluare/autoevaluare:

Unitatea de învăţare 1: 1a,c;d 2a,b,c; 3a,b,c,d,e,f,g

Unitatea de învăţare 2: 1a,b,c; 2ab

Unitatea de învăţare 3: 1a,c; 2a,b; 3a,b,c,d,e,f,g; 4a,c,d

Unitatea de învăţare 4: 1a,b,c,e,f,h,i,j,k; 2a,b,c,d,e,g; 3a,b,d; 4a,c,d

Unitatea de învăţare 5: 1a,b,d; 2a,b,c,d,e,f; 3a,b,d,e

Unitatea de învăţare 6: 1a,b,c,e,f,g; 2a,b,c,d,f; 3a,c,d,e

Unitatea de învăţare 7: 1a,b; 2a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l; 3a,b,c,e,f,g,h; 4a,c

Unitatea de învăţare 8: 1a,b,c,d,e,f,g; 2a,b,c; 3a,c,d,e

Unitatea de învăţare 9: 1a,d; 2a,c,d,e; 3a,b,c,d,e,f,g

Unitatea de învăţare 10: 1a,b,c; 2a,c,d; 3a,c,d